



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 14 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 31 DE OCTUBRE, 01, 02, 03 Y 04 DE NOVIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. XIDROPA® DROXIOPA 300mg CÁPSULA

Expediente : 20178274
Radicado : 20201058501/ 20221064861
Fecha : 20/04/2022
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:

Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Consideraciones en lactancia materna: No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT_{1D}: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001047 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 numeral 3.1.1.3, y Acta No.17 de 2020, SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058501

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.2. EXALIEF 800 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 20227233
Radicado : 20221085295
Fecha : 13/05/2022
Interesado : BIAL –Portela & C^a, S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 800 mg de Acetato de eslicarbazepina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones:

Exalief está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Exalief se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Exalief en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Exalief. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Exalief se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Exalief inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Exalief no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B * 1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Exalief. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones,

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo, diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina. No se recomienda el uso en pacientes con CLCR <30 ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general. Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción).

El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Exalief. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Exalief sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se certifique que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Exalief son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Exalief se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Exalief en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones y procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante).

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Exalief en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina in vitro es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina in vivo mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina in vivo puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Exalief, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Exalief justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Exalief. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33%

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento.

Simvastatina

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido, pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con Warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Exalief se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Exalief de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CLCR) de la siguiente manera:

- CLCR >60 ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- CLCR 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- CLCR <30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia, no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 allegado mediante radicado 20221085295

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita las indicaciones “monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada” y “terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria”, para el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Presenta estudios preclínicos que no sugieren problemas de seguridad adicionales a los conocidos para carbamazepina y oxcarbazepina. Presenta dos estudios fase 1 y dos estudios fase 2, uno de ellos en niños, sin que surgieran señales de seguridad adicionales.

Presenta los estudios clínicos fase 3 BIA-2093-301 a 304 realizados en 1703 pacientes adultos con crisis de inicio parcial refractaria al tratamiento con por lo menos un antiepiléptico convencional, con un seguimiento inicial de 12 semanas en los que se encontró consistentemente una respuesta clínica favorable comparada con placebo para la dosis de 1200 mg/día, para la dosis de 800 mg/día no hubo diferencia estadísticamente significativa de manera consistente comparada con placebo; realizaron seguimiento hasta 52 semanas, manteniendo el efecto sin que surgieran alertas de seguridad nuevas; llama la atención la baja tasa de retención de los participantes en los estudios.

Presenta el estudio BIA-2093-305 realizado en 304 niños con crisis de inicio parcial refractaria al tratamiento con por lo menos un antiepiléptico convencional, con un seguimiento de 12 semanas con dosis de 20 a 30 mg/kg/día, sin superar 1200 mg/día; no se encontró diferencia estadísticamente significativa versus placebo.

Presenta el estudio BIA-2093-311 realizado en 815 adultos con diagnóstico reciente de epilepsia, cuyo objetivo fue demostrar no inferioridad superior al 20% comparado con carbamazepina de liberación controlada encontrando que 76% de los pacientes en el grupo de carbamazepina estaba libre de convulsiones a las 26 semanas y el 71%

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los que recibieron acetato de eslicarbazepina, sin que se encontraran diferencias importantes en la ocurrencia de eventos adversos.

Finalmente, presenta el estudio abierto no controlado en 72 pacientes mayores de 65 años con seguimiento de 26 semanas, se encontró un perfil de seguridad similar al de adultos jóvenes.

Presenta un PSUR a abril de 2021 que informa un amplio uso post mercadeo desde 2009.

La Sala, solicita al interesado:

- Presentar información adicional de eficacia y seguridad de acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en niños con crisis de inicio parcial refractaria, dado que el estudio fase 3 realizado no mostró resultados estadísticamente significativos con respecto al brazo con placebo.
- Explicar las altas tasas de abandono, por ejemplo, de cerca del 45% en los que recibieron 1200mg/día de eslicarbazepina versus 19% en los que recibieron placebo en uno de los estudios, y sus implicaciones.
- Sustentar el margen de inferioridad del 20% en el estudio BIA-2093-311, margen que la Sala considera amplio.
- Sustentar el posible uso concomitante con carbamazepina u oxcarbazepina, dado su similitud química y farmacológica.

Finalmente, la Sala no recomienda declarar el principio activo acetato de eslicarbazepina como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, dada su similitud con carbamazepina y oxcarbazepina (artículos 1 y 4). Por lo tanto, no recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 VABYSMO

Expediente : 20227295
Radicado : 20221085830
Fecha : 13/05/2022
Interesado : Productos Roche SA

Composición:

Cada vial contiene 6 mg de Faricimab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vabysmo es un inhibidor biespecífico de la angiopoyetina 2 (Ang-2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)
- El edema macular diabético (EMD)

Contraindicaciones:

VABYSMO está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares.
VABYSMO está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.
VABYSMO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al faricimab o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como erupción, prurito, urticaria, eritema o inflamación intraocular intensa.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno y desgarro retiniano. Cuando se administre VABYSMO, se deben utilizar siempre técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen sin demora cualquier síntoma —como dolor, deterioro de la visión, fotofobia, visión borrosa, cuerpos flotantes en el vítreo o enrojecimiento— indicativo de una endoftalmitis o de cualquiera de los eventos antes mencionados, de modo que se pueda instaurar cuanto antes el tratamiento adecuado.

Se han observado casos de aumento transitorio de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos posteriores a las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO. Es necesario tomar especial precaución en pacientes con glaucoma mal controlado (no se debe inyectar VABYSMO mientras la PIO sea ≥ 30 mmHg). En todos los casos, hay que vigilar la PIO y la perfusión de la papila óptica o la visión y establecer el tratamiento adecuado.

Efectos sistémicos

Se han registrado eventos adversos sistémicos, incluidos eventos tromboembólicos arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, y existe el riesgo teórico de que tales eventos puedan estar relacionados con la inhibición del VEGF.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria a VABYSMO. Se debe indicar a los pacientes que informen de cualquier signo o síntoma de inflamación ocular, como deterioro visual, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, cuerpos flotantes en el vítreo o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que pudiera ser un signo clínico atribuible a la hipersensibilidad.

Tratamiento bilateral

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO administrado en ambos ojos de forma concurrente.

Uso concomitante de otro fármaco anti-VEGF

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de VABYSMO con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo.

Suspensión del tratamiento

Se debe suspender el tratamiento en pacientes con:

- Desprendimiento de retina regmatógeno, agujeros maculares en estadio 3 o 4 o rotura retiniana; no se debe reanudar el tratamiento hasta que se haya realizado una reparación adecuada.
- Disminución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras en comparación con la última evaluación de la agudeza visual relacionada con el tratamiento; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.
- Intervención quirúrgica intraocular realizada o programada en los 28 días anteriores o posteriores; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina después del tratamiento con fármacos anti-VEGF para la DMAEn se encuentra la presencia de un desprendimiento extenso o con altura del epitelio pigmentario. Al iniciar el tratamiento con VABYSMO, se debe actuar con cautela en los pacientes que tengan estos factores de riesgo de presentar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones con datos limitados

La experiencia en el tratamiento de pacientes con EMD con valores de HbA1c superiores al 10 %, pacientes con retinopatía diabética (RD) proliferativa de alto riesgo, o pacientes con DMAEn y EMD con infecciones sistémicas activas es escasa. Tampoco hay experiencia con el tratamiento con VABYSMO en pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información cuando trate a estos pacientes.

Abuso y dependencia del fármaco

No hay indicios de que VABYSMO pueda asociarse a abuso y dependencia del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

VABYSMO puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las alteraciones visuales pasajeras que pueden producirse tras la inyección intravítrea y la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La población de análisis de seguridad de los cuatro estudios clínicos de fase III estaba constituida por 3213 pacientes (1926 pacientes tratados con VABYSMO: 664 con DMAEn y 1262 con EMD).

Las reacciones adversas más graves fueron: uveítis (0,5 %), endoftalmitis (0,3 %), vitritis (0,3 %), desgarro retiniano (0,2 %) y desprendimiento de retina regmatógeno (<0,1 %).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con VABYSMO fueron: catarata (11 %), hemorragia conjuntival (7 %), aumento de la PIO (4 %), cuerpos flotantes en el vítreo (4 %), dolor ocular (3 %) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solamente en la DMAEn) (3 %).

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas procedentes de los datos agrupados de cuatro estudios clínicos de fase III en las

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indicaciones de la DMAEn y el EMD con una posibilidad razonable de atribución de la causalidad al procedimiento de inyección o al medicamento.

Las reacciones adversas se presentan según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y se ordenan en función de la frecuencia usando la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes tratados con VABYSMO en ensayos clínicos de fase III

Reacciones adversas	VABYSMO N = 1926	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares		
Catarata	10,7 %	Muy frecuente
Hemorragia conjuntival	7,3 %	Frecuente
Aumento de la presión intraocular	3,6 %	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vitreo	3,6 %	Frecuente
Desgarro del EPR (DMAEn solo)	2,9 %	Frecuente
Dolor ocular	2,3 %	Frecuente
Aumento del lagrimeo	1,1 %	Frecuente
Molestias oculares	0,9 %	Poco frecuente
Irritación ocular	0,8 %	Poco frecuente
Prurito ocular	0,8 %	Poco frecuente
Abrasión corneal	0,7 %	Poco frecuente
Hiperemia ocular	0,6 %	Poco frecuente
Visión borrosa	0,6 %	Poco frecuente
Uveítis	0,5 %	Poco frecuente
Disminución de la agudeza visual	0,5 %	Poco frecuente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Iridociclitis	0,4 %	Poco frecuente
Iritis	0,4 %	Poco frecuente
Sensación de cuerpo extraño	0,4 %	Poco frecuente
Hemorragia vítrea	0,4 %	Poco frecuente
Endoftalmitis	0,3 %	Poco frecuente
Vitritis	0,3 %	Poco frecuente
Hiperemia conjuntival	0,2 %	Poco frecuente
Desgarro retiniano	0,2 %	Poco frecuente
Desprendimiento regmatógeno de retina	<0,1 %	Rara
Disminución transitoria de la agudeza visual	<0,1 %	Rara

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Existe un riesgo teórico de eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el ictus y el infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. Se ha observado una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de VABYSMO en pacientes con DMAEn y EMD. En ninguna de las indicaciones se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con VABYSMO y los tratados con el producto de referencia.

Experiencia posterior a la comercialización
No procede

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con VABYSMO.

Vía de administración: Intravítrea

Dosificación y Grupo etario:

Generalidades

Para inyección intravítrea únicamente. VABYSMO debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada vial debe usarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

Modo de administración

Antes de la administración, se debe examinar visualmente el vial de VABYSMO para comprobar que no hay partículas ni cambios de color.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe vigilar a los pacientes por si presentaran un aumento de la presión intraocular. El seguimiento adecuado puede consistir en una comprobación de la perfusión de la papila óptica o una tonometría ocular. Si fuera necesario, se debe disponer de equipo estéril para una punción evacuadora.

Tras la inyección intravítrea, se debe indicar a los pacientes que informen sin demora de cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis (por ejemplo, deterioro visual, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

En las Instrucciones de uso se dan instrucciones completas para la administración de VABYSMO.

Duración del tratamiento

VABYSMO ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo.

Dosis diferidas u omitidas

Si se retrasa u omite una dosis, el paciente debe volver para que el médico lo evalúe en la siguiente visita disponible, y la administración continuará dependiendo del criterio del médico.

Se debe suspender la administración de VABYSMO si los resultados visuales o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificaciones de la dosis

No se recomienda modificar la dosis de VABYSMO.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDS 2.0 allegado mediante radicado No.20221085830
- Información para prescribir CDS 2.0 allegado mediante radicado No.20221085830

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adjuntar la versión más reciente del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) para el producto, se sometió la versión 1, se observa una versión más reciente en la agencia de referencia y en el formato de presentación se menciona una versión 3. En caso de que el PGR sometido sea el que aplica para Colombia actualmente, adjuntar oficio aclarando la situación.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 BERINERT® 500UI/ML POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20205432
Radicado : 20211126462 / 20221058716 /20221088191
Fecha : 17/05/2022
Interesado : Csl Behring GmbH

Composición:

Cada mL contiene 500 Unidades de Inhibidor de la C1 Esterasa tras la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BERINERT se utiliza para la prevención de los ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 6 años.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Individuos que han experimentado reacciones de hipersensibilidad que amenazan la vida, incluida la anafilaxia, a preparaciones C1-INH o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si se producen reacciones alérgicas graves, la administración de BERINERT 2000/ BERINERT 3000, se debe interrumpir inmediatamente (por ejemplo, interrumpiendo la inyección) y se debe iniciar la atención médica apropiada.

En caso de un ataque agudo de AEH, se debe iniciar un tratamiento individualizado.

Eventos tromboembólicos (ETE)

Se ha producido trombosis en intentos de tratamiento con altas dosis de C1-INH I.V., para la profilaxis o terapia del síndrome de fuga capilar antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis sin licencia). En la dosis S.C. recomendada, no se ha establecido una relación causal entre ETE y el uso de concentrado C1-INH.

Seguridad Viral

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándares como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus de naturaleza desconocida o emergentes y otros patógenos.

Las medidas aplicadas se consideran eficaces para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y virus no envueltos como el virus VHA y el parvovirus B19.

Se recomienda que cada vez que BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto se registren para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es posible que su médico le recomiende la vacunación contra la hepatitis A y B si usted se trata periódicamente/repetidamente con medicamentos derivados del plasma humano.

Embarazo

Se dispone de información limitada sobre la ausencia de incremento de riesgo del uso de productos con inhibidor de C1 humano durante el embarazo. El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado estudios toxicológicos con BERINERT 2000 / BERINERT 3000 en animales sobre la reproducción y el desarrollo. No se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad o el desarrollo pre y posnatal en humanos.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, 22 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con un rango de edad de 20 a 38 años recibieron dosis de C1-INH de 500 o 1000 UI por administración vía I.V. para el tratamiento de los ataques agudos antes, durante y / o después del embarazo (total de 35 embarazos). No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH antes, durante, o después del embarazo.

En un registro observacional (318 sujetos en total) se recopilaron datos sobre 11 embarazos en 10 sujetos (de 16 a 40 años) que recibieron hasta 3000 UI de C1-INH (administración I.V.) para tratar o prevenir los ataques de AEH. No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH.

En un estudio de extensión de etiqueta abierta, 4 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con edades de 19 a 32 años recibieron C1-INH (administración s.c.). Los pacientes recibieron 40-60 UI / kg por administración s.c. durante 4 a 8 semanas (9 a 15 dosis) durante el primer trimestre. Las cuatro mujeres dieron a luz bebés sanos.

Lactancia

No hay información sobre la excreción de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en la leche materna, el efecto sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de BERINERT 2000/BERINERT 3000 de la madre y cualquier efecto adverso potencial de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en el lactante o de la afección materna subyacente.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, se documentó la lactancia materna para recién nacidos de 21 de 35 nacimientos con una duración media de 4,8 meses (entre 1 y 34 meses). Las madres fueron tratadas en el posparto con dosis de C1-INH de hasta 1000 UI por administración vía I.V., para el tratamiento de ataques agudos de AEH. No se asociaron eventos adversos a las madres con el tratamiento con C1-INH después del embarazo. No hay información sobre el efecto sobre el lactante amamantado.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fertilidad

El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado ensayos sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BERINERT 2000 / BERINERT 3000 tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se obtuvieron del Estudio 3001, un estudio pivotal de fase 3 en pacientes (n = 86) con AEH que recibieron BERINERT 2000 / BERINERT 3000 por vía subcutánea. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierto (Estudio 3002) de hasta 140 semanas (n = 126). La frecuencia de reacciones adversas se basa en eventos relacionados con BERINERT 2000 / BERINERT 3000, Se estima por paciente y se clasifica como:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras ($<1/10,000$)

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria)	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo	Frecuentes

^a Hematoma en el sitio de inyección, frío en el sitio de inyección, secreción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, endurecimiento en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección,

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se evaluó en un subgrupo de once pacientes, de 8 a < 17 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000, se evaluó en un subgrupo de diez pacientes, de 65 a 72 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad. En general, los datos de seguridad del estudio de extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), que consta de 64 pacientes que continuaron del estudio 3001 y 62 pacientes que no lo hicieron, fue consistente con los datos de seguridad del estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa.

Posología

Adultos

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:
1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:
De 15 a 30 UI por kilogramo de peso corporal (15-30 UI/kg de p.c.) antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica. La dosis debe escogerse teniendo en cuenta las circunstancias clínicas (por ejemplo, el tipo de intervención y la gravedad de la enfermedad).

Forma de administración

Berinert debe reconstituirse siguiendo las instrucciones incluidas en el prospecto.

La solución reconstituida de

- Berinert 500 debe ser transparente y clara.

La solución debe administrarse por inyección intravenosa lenta. Berinert 500 también puede administrarse mediante perfusión (4 ml/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462
- Información para prescribir versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462
- Declaración sucinta versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegado mediante radicado No. 20211126462

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

Composición:

Cada mL contiene 500 Unidades de Inhibidor de la C1 Esterasa tras la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Documento)

BERINERT se utiliza para la prevención de los ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 6 años.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Individuos que han experimentado reacciones de hipersensibilidad que amenazan la vida, incluida la anafilaxia, a preparaciones C1-INH o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si se producen reacciones alérgicas graves, la administración de BERINERT 2000/ BERINERT 3000, se debe interrumpir inmediatamente (por ejemplo, interrumpiendo la inyección) y se debe iniciar la atención médica apropiada.

En caso de un ataque agudo de AEH, se debe iniciar un tratamiento individualizado.

Eventos tromboembólicos (ETE)

Se ha producido trombosis en intentos de tratamiento con altas dosis de C1-INH I.V., para la profilaxis o terapia del síndrome de fuga capilar antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis sin licencia). En la dosis S.C. recomendada, no se ha establecido una relación causal entre ETE y el uso de concentrado C1-INH.

Seguridad Viral

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándares como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus de naturaleza desconocida o emergentes y otros patógenos.

Las medidas aplicadas se consideran eficaces para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y virus no envueltos como el virus VHA y el parvovirus B19.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que cada vez que BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto se registren para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Es posible que su médico le recomiende la vacunación contra la hepatitis A y B si usted se trata periódicamente/repetidamente con medicamentos derivados del plasma humano.

Embarazo

Se dispone de información limitada sobre la ausencia de incremento de riesgo del uso de productos con inhibidor de C1 humano durante el embarazo. El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado estudios toxicológicos con BERINERT 2000 / BERINERT 3000 en animales sobre la reproducción y el desarrollo. No se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad o el desarrollo pre y posnatal en humanos.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, 22 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con un rango de edad de 20 a 38 años recibieron dosis de C1-INH de 500 o 1000 UI por administración vía I.V. para el tratamiento de los ataques agudos antes, durante y / o después del embarazo (total de 35 embarazos). No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH antes, durante, o después del embarazo.

En un registro observacional (318 sujetos en total) se recopilaron datos sobre 11 embarazos en 10 sujetos (de 16 a 40 años) que recibieron hasta 3000 UI de C1-INH (administración I.V.) para tratar o prevenir los ataques de AEH. No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH.

En un estudio de extensión de etiqueta abierta, 4 mujeres embarazadas con AEH tipo I y con edades de 19 a 32 años recibieron C1-INH (administración s.c.). Los pacientes recibieron 40-60 UI / kg por administración s.c. durante 4 a 8 semanas (9 a 15 dosis) durante el primer trimestre. Las cuatro mujeres dieron a luz bebés sanos.

Lactancia

No hay información sobre la excreción de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en la leche materna, el efecto sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de BERINERT 2000/BERINERT 3000 de la madre y cualquier efecto adverso potencial de BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en el lactante o de la afección materna subyacente.

En un estudio retrospectivo de colección de casos, se documentó la lactancia materna para recién nacidos de 21 de 35 nacimientos con una duración media de 4,8

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



meses (entre 1 y 34 meses). Las madres fueron tratadas en el posparto con dosis de C1-INH de hasta 1000 UI por administración vía I.V., para el tratamiento de ataques agudos de AEH. No se asociaron eventos adversos a las madres con el tratamiento con C1-INH después del embarazo. No hay información sobre el efecto sobre el lactante amamantado.

Fertilidad

El inhibidor de la C1 es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado ensayos sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con BERINERT 2000 /BERINERT 3000 en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BERINERT 2000 / BERINERT 3000 tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se obtuvieron del Estudio 3001, un estudio pivotal de fase 3 en pacientes (n = 86) con AEH que recibieron BERINERT 2000 / BERINERT 3000 por vía subcutánea. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierto (Estudio 3002) de hasta 140 semanas (n = 126). La frecuencia de reacciones adversas se basa en eventos relacionados con BERINERT 2000 / BERINERT 3000, Se estima por paciente y se clasifica como:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras ($<1/10,000$)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria)	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo	Frecuentes

^a Hematoma en el sitio de inyección, frío en el sitio de inyección, secreción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, endurecimiento en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000 se evaluó en un subgrupo de once pacientes, de 8 a < 17 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El perfil de seguridad de BERINERT 2000 / BERINERT 3000, se evaluó en un subgrupo de diez pacientes, de 65 a 72 años de edad, en ambos estudios, estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001), y en el estudio extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), fue consistente con los resultados generales de seguridad.

En general, los datos de seguridad del estudio de extensión de etiqueta abierta (Estudio 3002), que consta de 64 pacientes que continuaron del estudio 3001 y 62 pacientes que no lo hicieron, fue consistente con los datos de seguridad del estudio de profilaxis de rutina, cruzado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3001).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa.

Posología

Adultos

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:

1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema agudo:

De 15 a 30 UI por kilogramo de peso corporal (15-30 UI/kg de p.c.) antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica. La dosis debe escogerse teniendo en cuenta las circunstancias clínicas (por ejemplo, el tipo de intervención y la gravedad de la enfermedad).

Forma de administración

Berinerter debe reconstituirse siguiendo las instrucciones incluidas en el prospecto.

La solución reconstituida de

- Berinert 500 debe ser transparente y clara.

La solución debe administrarse por inyección intravenosa lenta. Berinert 500 también puede administrarse mediante perfusión (4 ml/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20, información para prescribir versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 y declaración sucinta versión Basado en CCDS 3.0 de 10/20 allegados mediante radicado No. 20211126462.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto BERINERT se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.3. Nueva concentración

3.3.3.1 SKYRIZI® 150 mg/mL

Expediente : 20193278
Radicado : 20201222959/ 20211065432 / 20211077242 / 20221005595/ 20221018922
Fecha : 27/01/2022
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 150mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Artritis psoriásica:

SKYRIZI solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

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

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

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

Tuberculosis

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

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

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunizaciones

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Psoriasis en placa

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

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4% de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 4.0% en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 pacientes-año), el 5.0% en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 pacientes-año) y 3.0% en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 pacientes-año).

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

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

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

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

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

Seguridad a largo plazo

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

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI fue coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con psoriasis en placa.

Inmunogenicidad

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe el potencial de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluso el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, oportunidad de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para risankizumab con respecto a la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser confusa.

Psoriasis

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, anticuerpos antimedicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes se detectaron en un 24 % (263/1079) y un 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos para risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron a cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Artritis Psoriásica

Para los sujetos tratados con SKYRIZI a la dosis clínica recomendada durante máximo 28 semanas en estudios clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento en el 12.1 % (79/652) y 0 % (0/652) de los sujetos evaluados, respectivamente. Los anticuerpos a risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no estuvieron asociados con cambios en la respuesta clínica ni la seguridad.

Interacciones:

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

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

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Posología recomendada

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Psoriasis en Placa

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

Artritis Psoriásica

La dosis recomendada es 150 mg administrados mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, y cada 12 semanas de ahí en adelante. S KYRIZI se puede utilizar como monoterapia o en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

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

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

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

Condición de venta: venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017558 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.3.3.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión Inserto CCDS 05180321 V7.0; marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221005595
- Información para prescribir Información para prescribir CCDS 05180321 V7.0; marzo 2021, allegado mediante radicado No. 20221005595

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.3.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información clínica de los estudios M15-998 y M16-011 hasta la semana 52, con resultados de eficacia, seguridad y calidad de vida que evidencian un adecuado balance beneficio-riesgo, por lo cual recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 150mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa:

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

Artritis psoriásica:

SKYRIZI solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

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

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Tuberculosis

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

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

Inmunizaciones

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Psoriasis en placa

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

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4% de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 4.0% en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 pacientes-año), el 5.0% en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 pacientes-año) y 3.0% en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 pacientes-año).

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

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

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

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

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7% del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9% del grupo con



ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3% del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no sería o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de SKYRIZI.

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

Seguridad a largo plazo

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

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI fue coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con psoriasis en placa.

Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe el potencial de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluso el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, oportunidad de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para risankizumab con respecto a la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser confusa.

Psoriasis

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, anticuerpos antimedicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes se detectaron en un 24 % (263/1079) y un 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos para risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron a cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Psoriásica

Para los sujetos tratados con SKYRIZI a la dosis clínica recomendada durante máximo 28 semanas en estudios clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento en el 12.1 % (79/652) y 0 % (0/652) de los sujetos evaluados, respectivamente. Los anticuerpos a risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no estuvieron asociados con cambios en la respuesta clínica ni la seguridad.

Interacciones:

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

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

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Posología recomendada

Psoriasis en Placa

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

Artritis Psoriásica

La dosis recomendada es 150 mg administrados mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, y cada 12 semanas de ahí en adelante. SKYRIZI se puede utilizar como monoterapia o en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

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

Condición de venta: venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 cada mL contiene 150mg de Risankizumab

En cuanto a la protección de datos la Sala le recuerda al interesado que ya fue otorgada en Acta 12 de 2019 numeral 3.1.2.1.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Inserto CCDS 05180321 V7.0; marzo 2021 y la información para prescribir CCDS 05180321 V7.0; marzo 2021, allegados mediante radicado No. 20221005595.

3.3.3.2. STELARA® 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20225634
Radicado : 20221066978
Fecha : 22/04/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene 5 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Enfermedad de Crohn

STELARA® está indicado para:

- inducir y mantener la respuesta clínica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- inducir y mantener la remisión clínica
- eliminar el uso de corticosteroides
- inducir la curación endoscópica
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud

en adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, quienes:

- han fallado o fueron intolerantes a los inmunomoduladores o corticosteroides o
- dependían de corticosteroides o
- han fallado o fueron intolerantes a uno o más tratamientos anti-TNF Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa

STELARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección por tuberculosis latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de acudir al médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), MTX] o corticosteroides

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



no pareció influir en la seguridad o la eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución al considerar el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al hacer la transición desde otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

Reacciones Adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 1749 pacientes con Enfermedad de Crohn y 825 con colitis ulcerosa) con duración de la exposición a STELARA® presentada en la tabla 2.

Tabla 2: Exposición a largo plazo de STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y fase 3

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios para el registro, incluyendo estudios para Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

^b Número de pacientes en otros estudios para el registro. Los datos de cuatro y cinco años no están disponibles para los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en los períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco.



El perfil de seguridad general de STELARA® fue similar para los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 3 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)
Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)
Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo para todas las indicaciones incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la tasa de infección

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con placebo respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes- año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 0.6 años para estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos para el registro, incluyendo los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos para el registro incluyendo los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 0.6 años para los estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



[intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos que soportan la formulación subcutánea de STELARA® se observó erupción y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Administración IV

En los estudios de inducción intravenosa de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, no se reportaron eventos de anafilaxis u otras reacciones graves a la infusión con ustekinumab. En estos estudios, el 2.2% de 785 pacientes tratados con placebo y el 1.9% de 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de STELARA® ocurrieron durante o dentro de una hora de la infusión.

Inmunogenicidad

Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el 2.9 y 4.6% de pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos a ustekinumab cuando fueron tratados con ustekinumab durante aproximadamente 1 año. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el lugar de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la Tabla 4 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 4: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis y angioedema
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones

- No se han realizado estudios en humanos de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450.
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el régimen de tratamiento recomendado es una sola dosis intravenosa (IV) escalonada de STELARA® basada en el peso corporal (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (consultar STELARA® Solución inyectable).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Dosificación inicial IV de STELARA ^{®a}		
Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis	Número de viales de STELARA [®] 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6mg/kg

Consideración general para la administración
Infusión intravenosa (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

STELARA[®] 130 mg en vial es solamente para infusión intravenosa. La infusión intravenosa de STELARA[®] debe ser administrada por profesionales de la salud calificados (Para la preparación, ver sección Instrucciones de uso, manejo y eliminación).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA[®], un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 58 pacientes con Enfermedad de Crohn y 43 pacientes con colitis ulcerosa). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad en los estudios clínicos de las indicaciones aprobadas, el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión 22 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20221066978

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

Composición:

Cada mL de solución contiene 5 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Stelara está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

STELARA está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección por tuberculosis latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de acudir al médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), MTX] o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o la eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución al considerar el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al hacer la transición desde otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia postcomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado.

Reacciones Adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 1749 pacientes con Enfermedad de Crohn y 825 con colitis ulcerosa) con duración de la exposición a STELARA® presentada en la tabla 2.

Tabla 2: Exposición a largo plazo de STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y fase 3

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios para el registro, incluyendo estudios para Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

^b Número de pacientes en otros estudios para el registro. Los datos de cuatro y cinco años no están disponibles para los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en los períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general de STELARA® fue similar para los pacientes entre todas las indicaciones.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 3 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)
Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)
Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo para todas las indicaciones incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con placebo respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes- año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de todos los estudios para el registro incluyendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 0.6 años para estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos para el registro, incluyendo los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos para el registro incluyendo los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 0.6 años para los estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos que soportan la formulación subcutánea de STELARA® se observó erupción y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Administración IV

En los estudios de inducción intravenosa de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, no se reportaron eventos de anafilaxis u otras reacciones graves a la infusión con ustekinumab. En estos estudios, el 2.2% de 785 pacientes tratados con placebo y el 1.9% de 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de STELARA® ocurrieron durante o dentro de una hora de la infusión.

Inmunogenicidad

Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el 2.9 y 4.6% de pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos a ustekinumab cuando fueron tratados con ustekinumab durante aproximadamente 1 año. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el lugar de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la Tabla 4 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 4: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis y angioedema
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones

•No se han realizado estudios en humanos de interacción farmacológica con STELARA®

•Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450.

•No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el régimen de tratamiento recomendado es una sola dosis intravenosa (IV) escalonada de STELARA® basada en el peso corporal (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (consultar STELARA® Solución inyectable).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia de mantenimiento no se recomienda para pacientes que no hayan tenido una respuesta adecuada a la terapia de inducción.

Tabla 1: Dosificación inicial IV de STELARA ^{®a}		
Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis	Número de viales de STELARA [®] 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6mg/kg

Consideración general para la administración
Infusión intravenosa (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

STELARA[®] 130 mg en vial es solamente para infusión intravenosa. La infusión intravenosa de STELARA[®] debe ser administrada por profesionales de la salud calificados (Para la preparación, ver sección Instrucciones de uso, manejo y eliminación).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA[®], un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 58 pacientes con Enfermedad de Crohn y 43 pacientes con colitis ulcerosa). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad en los estudios clínicos de las indicaciones aprobadas, el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10, 8.1.13.0.N30.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. Qutenza®

Expediente : 20178310
Radicado : 20221065737
Fecha : 21/04/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Indicaciones: (Del Registro)

Qutenza® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión 2.0 de febrero de 2022 allegado mediante radicado 20221065737
- IPP SmPC versión 2.0 de febrero de 2022 allegado mediante radicado 20221065737

Nuevas indicaciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Qutenza® está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos solo o en combinación con otros medicamentos.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y forma de administración

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días (ver también la sección 5.1); sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. Los anestésicos tópicos se deben eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar. Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada. Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar medias elásticas o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación de los materiales de tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo, se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina (ver sección s que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si la capsaicina entra en contacto con los ojos o las membranas mucosas, estas deben limpiarse o enjuagarse con agua fría. Si se produce irritación de las vías respiratorias, los ojos o las membranas mucosas, el individuo afectado debe abandonar el área de tratamiento de Qutenza. Se debe proporcionar atención médica adecuada si se presenta dificultad para respirar. Si la irritación respiratoria empeora o no

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se resuelve, el individuo afectado debe considerar cuidadosamente ser re-expuesto a Qutenza.

La exposición involuntaria a capsaicina puede causar la irritación de ojos, membranas mucosas, el tracto respiratorio y la piel en pacientes y profesionales de la salud. Los profesionales de la salud deben asegurarse de que se apliquen adecuadamente las medidas de protección.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial (< 8,0 mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales.

Gel limpiador

El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nuevas indicaciones

Qutenza® está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos solo o en combinación con otros medicamentos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación/grupo etario

Posología y forma de administración

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días (ver también la sección 5.1); sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. Los anestésicos tópicos se deben eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar. Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada. Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar medias elásticas o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación de los materiales de tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo, se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina (ver sección s que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si la capsaicina entra en contacto con los ojos o las membranas mucosas, estas deben limpiarse o enjuagarse con agua fría. Si se produce irritación de las vías respiratorias, los ojos o las membranas mucosas, el individuo afectado debe abandonar el área de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de Qutenza. Se debe proporcionar atención médica adecuada si se presenta dificultad para respirar. Si la irritación respiratoria empeora o no se resuelve, el individuo afectado debe considerar cuidadosamente ser re-expuesto a Qutenza.

La exposición involuntaria a capsaicina puede causar la irritación de ojos, membranas mucosas, el tracto respiratorio y la piel en pacientes y profesionales de la salud. Los profesionales de la salud deben asegurarse de que se apliquen adecuadamente las medidas de protección.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial (< 8,0 mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales.

Gel limpiador

El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 de febrero de 2022 y la información para prescribir SmPC versión 2.0 de febrero de 2022 allegados mediante radicado 20221065737.

**3.4.1.2. DILATREND® TABLETAS 6.25 mg
DILATREND® TABLETAS 12.5 mg
DILATREND® TABLETAS 25 mg**

Expediente : 218019 / 218021 / 40526
Radicado : 20221018942 / 20221018948 / 20221018951
:20221080280 / 20221080273 / 20221080269

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 06/05/2022
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 6.25 mg de Carvedilol

Cada tableta contiene 12.5 mg de Carvedilol

Cada tableta contiene 25 mg de Carvedilol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Hipertensión arterial: El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos)

Cardiopatía coronaria: El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Incluyendo la disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca crónica: Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática -leve, moderada o grave- de origen isquémico o de otro origen, en asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio

Contraindicaciones: (Del Registro)

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
 - Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
 - Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Como ocurre con otros bloqueantes, el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2º o 3º grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (<50 latidos/minuto)
- Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica <85 mmHg)
- Choque cardiogénico
- Antecedentes de broncoespasmo o asma
- Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años

Debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general, o que sean diabéticos, o si la función renal o hepática esta alterada. en caso necesario el medicamento debe suspenderse gradualmente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contra indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión CDS 8.0

Nuevas indicaciones

Hipertensión

El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos).

Cardiopatía coronaria

El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria.

Datos preliminares muestran su eficacia y seguridad en pacientes con angina inestable e isquemia miocárdica asintomática.

Insuficiencia cardíaca crónica

Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática —leve, moderada o grave—de origen isquémico o de otro origen, en asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio
Carvedilol también está indicado para un tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio.

Nuevas contraindicaciones

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
 - Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
 - Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Como ocurre con otros betabloqueantes, el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2º o 3er grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
 - Bradycardia grave (< 50 latidos/minuto)
 - Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
 - Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica < 85 mmHg)
 - Choque cardiogénico
 - Antecedentes de broncoespasmo o asma
 - Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5mg 1 vez al día durante los 2 primeros días. A partir de entonces, la dosis recomendada es de 25mg 1 vez al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2 semanas como mínimo, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 50mg, administrada en 1 o 2 tomas.

Cardiopatía coronaria

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5mg 2 veces al día durante los 2 primeros días. A partir de entonces, la dosis recomendada es de 25mg 2 veces al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2 semanas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



como mínimo, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100mg, administrada en dosis fraccionadas (2 veces al día).

Insuficiencia cardíaca crónica

La dosis debe ajustarse en cada paciente, bajo el estrecho seguimiento del médico durante la fase de aumento de la dosis. En los pacientes que reciben digitálicos, diuréticos o IECA, es preciso estabilizar la administración de estos fármacos antes de iniciar el tratamiento con carvedilol.

La dosis recomendada para comenzar el tratamiento es de 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg) 2 veces al día durante 2 semanas. Si el paciente tolera esta dosis, se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2 semanas como mínimo, hasta 6,25mg, 12,5mg y 25mg 2 veces al día. Se debe aumentar la dosis hasta alcanzar la mayor dosis que tolere el paciente. La dosis máxima recomendada es de 25mg 2 veces al día en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave y en los pacientes con ICC leve o moderada que pesen menos de 85 kg. En los pacientes con ICC leve o moderada con un peso superior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 50mg 2 veces al día.

Antes de cada aumento de la dosis, el médico debe evaluar al paciente para determinar si presenta síntomas o signos de vasodilatación o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. El empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos se tratarán con dosis elevadas de diuréticos. A veces es necesario reducir la dosis de carvedilol, y en raros casos hay que suspender temporalmente su administración.

Si se interrumpe la administración de carvedilol durante más de 1 semana, se reiniciará el tratamiento con una dosis inferior (2 veces al día) y se irá aumentando la dosis conforme a la pauta posológica ya indicada. Si se suspende la administración de carvedilol durante más de 2 semanas, el tratamiento debe reanudarse con una dosis de 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg), según la pauta posológica indicada.

Los síntomas de vasodilatación pueden combatirse inicialmente disminuyendo la dosis de diuréticos. Si persisten los síntomas, puede reducirse la dosis del IECA (si se estuviera administrando), y a continuación disminuir la dosis de carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, no se debe aumentar la dosis de carvedilol hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación se hayan estabilizado.

Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio

La dosis debe ajustarse en cada paciente, bajo el estrecho seguimiento del médico durante la fase de aumento de la dosis.

El tratamiento puede iniciarse en el hospital o ambulatoriamente cuando el paciente se encuentre estable desde el punto de vista hemodinámico y cuando se haya reducido al mínimo la retención de líquidos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol: Los pacientes hemodinámicamente estables deben recibir un IECA durante 48 horas como mínimo, que se administrará a una dosis estable al menos durante las 24 horas precedentes. El tratamiento con carvedilol puede iniciarse 3-21 días después del infarto de miocardio.

Primera dosis de carvedilol: La dosis inicial recomendada es de 6,25mg. Los pacientes deben permanecer bajo observación médica estrecha durante al menos 3 horas después de administrar la dosis inicial.

Siguientes dosis de carvedilol: Si el paciente tolera la primera dosis (es decir, frecuencia cardíaca >50 latidos/minuto, tensión arterial sistólica >80mmHg y ausencia de signos clínicos de intolerancia), la dosis se aumentará hasta 6,25mg 2 veces al día y se mantendrá durante 3-10 días.

Si en este periodo aparecieran signos de intolerancia —en particular bradicardia (<50latidos/min), tensión arterial sistólica <80mm Hg o retención de líquidos—, la dosis se reducirá hasta 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg) 2 veces al día. Si el paciente no tolera esta dosis, se debe interrumpir el tratamiento.

Si la tolera bien, se aumentará de nuevo la dosis hasta 6,25mg 2 veces al día después de 3-10 días.

Aumento posterior de la dosis: Si la dosis de 6,25mg 2 veces al día se tolera bien, se aumentará la dosis a intervalos de 3-10 días hasta 12,5mg 2 veces al día y luego hasta 25mg 2 veces al día. La dosis de mantenimiento es la dosis máxima que tolere el paciente. La dosis máxima recomendada es de 25mg 2 veces al día, independientemente del peso del paciente.

Pautas Posológicas Especiales

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos disponibles y los estudios clínicos publicados en pacientes con diversos grados de disfunción renal (incluida la insuficiencia renal) indican que no es necesario modificar la pauta posológica del carvedilol en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

El carvedilol está contraindicado en pacientes con manifestaciones clínicas de disfunción hepática

Ancianos

No hay datos que respalden un ajuste posológico.

Niños

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han determinado la seguridad ni la eficacia del carvedilol en niños y adolescentes (<18 años)

Método de Administración

Los comprimidos deben tragarse con suficiente líquido.

Duración del Tratamiento

El tratamiento con carvedilol es de larga duración. Como ocurre con todos los betabloqueantes, el tratamiento no debe suspenderse bruscamente, sino que se irá reduciendo la dosis de forma gradual, a intervalos semanales. Esto es particularmente importante en los pacientes con cardiopatía coronaria concomitante.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquidos durante la fase de ajuste ascendente de la dosis de carvedilol. Si aparecen tales síntomas, se debe aumentar la dosis de diuréticos y la dosis de carvedilol no se debe aumentar más hasta que la situación clínica se estabilice. A veces es necesario reducir la dosis de carvedilol, y en raros casos hay que suspender temporalmente su administración. Estos episodios no impiden el posterior ajuste ascendente de la dosis de carvedilol. El carvedilol ha de usarse con precaución cuando se asocie a glucósidos digitálicos, dado que ambos fármacos reducen la conducción AV.

Función renal en la insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con tensión arterial baja (tensión arterial sistólica <100mmHg), cardiopatía isquémica, vasculopatía difusa e insuficiencia renal subyacente.

Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio

Antes de comenzar el tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable, es preciso que haya recibido un IECA durante las 48 horas precedentes como mínimo y que la dosis del IECA se haya mantenido estable al menos durante las 24 horas precedentes.

Bradicardia

El carvedilol puede inducir bradicardia. Se reducirá la dosis de carvedilol si la frecuencia cardíaca disminuye hasta <55 latidos/minuto.

Angina variante de Prinzmetal

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los betabloqueantes no selectivos pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica sobre el uso de carvedilol en estos pacientes, aunque su actividad alfabloqueante podría prevenir tales síntomas. Se actuará con cautela al administrar el carvedilol si se sospecha que el paciente puede tener una angina variante de Prinzmetal.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El carvedilol debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico que no estén recibiendo tratamiento por vía oral o inhalatoria, y sólo si los beneficios previstos superan a los riesgos. Los pacientes propensos al broncoespasmo pueden presentar dificultad respiratoria como consecuencia de un posible aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Al comenzar la administración de carvedilol, y durante la fase de ajuste ascendente de la dosis, debe vigilarse estrechamente a los pacientes, y se procederá a reducir la dosis de carvedilol si se observa algún indicio de broncoespasmo durante el tratamiento.

Diabetes

En los pacientes diabéticos, se debe tener precaución al administrar el carvedilol, dado que puede asociarse al empeoramiento del control de la glucemia, o al enmascaramiento o la atenuación de los signos y síntomas precoces de hipoglucemia aguda. Se ha demostrado que el carvedilol tiene propiedades modestas de sensibilización a la insulina y puede aliviar algunas manifestaciones del síndrome metabólico.

Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud

El carvedilol ha de utilizarse con precaución en los pacientes con vasculopatía periférica (por ejemplo: fenómeno de Raynaud), ya que los betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial.

Tirotoxicosis

Al igual que otros betabloqueantes, el carvedilol puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Feocromocitoma

A los pacientes con feocromocitoma se les debe administrar un alfabloqueante antes de iniciar el tratamiento con un betabloqueante. Aunque el carvedilol tiene actividad alfa y betabloqueante, no se tiene experiencia con su uso en esta enfermedad, por lo que se actuará con cautela al administrar el carvedilol si se sospecha que el paciente puede padecer una feocromocitoma.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad

Se procederá con precaución cuando se administre carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o a pacientes bajo tratamiento de desensibilización, y a que los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con carvedilol se han registrado casos muy raros de reacciones adversas cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). En pacientes que sufran reacciones adversas cutáneas graves posiblemente atribuibles al carvedilol, se suspenderá su administración permanentemente.

Psoriasis

Los pacientes con antecedentes de psoriasis asociada al tratamiento con betabloqueantes no deben recibir carvedilol sin haber sopesado previamente los posibles beneficios y los riesgos.

Interacciones con otros medicamentos

Se pueden producir importantes interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos (por ejemplo: digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, antiarrítmicos)

Lentes de contacto

Los portadores de lentes de contacto deben tener en cuenta la posibilidad de que el carvedilol disminuya la secreción lagrimal.

Síndrome de abstinencia

El tratamiento con carvedilol no debe suspenderse de forma brusca, especialmente en caso de cardiopatía isquémica. El carvedilol debe retirarse de forma gradual (durante un período de 2 semanas).

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir, utilizar máquinas o trabajar sin un soporte firme puede verse afectada debido a reacciones individualmente variables (por ejemplo: mareos, cansancio). Esto ocurre particularmente al comenzar el tratamiento, después de aumentar la dosis, al cambiar la medicación y al tomar bebidas alcohólicas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clase de órganos y sistemas del MedDRA y la categoría de frecuencia del CIOMS. Al igual que todos los medicamentos, Dilatrend puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define actualmente como:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $> 1/100$ y $< 1/10$)

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Rara $> 1/10.000$ y $< 1/1.000$)

Muy rara $< 1/10.000$

La tabla 1 resume los efectos secundarios notificados en asociación al uso del carvedilol en ensayos clínicos fundamentales con las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca crónica, disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial y tratamiento a largo plazo de la cardiopatía coronaria.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia (Sobrecarga de líquidos)	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Deterioro visual	Frecuente
	Disminución de la lagrimación (ojo seco)	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y γ -glutamilttransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Afectación del control de la glucemia (hiperglucemia,	Frecuente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesias	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fracaso renal y alteraciones de la función renal en pacientes con vasculopatía difusa o insuficiencia renal de fondo	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predisuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (por ejemplo: exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, lesiones cutáneas psoriásicas y similares al liquen plano)	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión arterial	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ortostática	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, empeoramiento de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La frecuencia de reacciones adversas no depende de la dosis, con la excepción de los mareos, el deterioro visual y la bradicardia. Los mareos, el síncope, la cefalea y la astenia suelen ser leves, y es más probable que aparezcan al principio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, al realizar el ajuste ascendente de la dosis de carvedilol puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y retención de líquidos.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca fue un evento adverso notificado muy frecuentemente tanto en los pacientes que recibieron placebo (14,5%) como en los tratados con carvedilol (15,4%).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con tensión arterial baja, cardiopatía isquémica y vasculopatía difusa o insuficiencia renal subyacente.

Poscomercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso del carvedilol desde la comercialización. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Parada sinusal en pacientes predispuestos (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia preexistente, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Debido a las propiedades betabloqueantes, también es posible que una diabetes mellitus latente se manifieste, que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Trastornos psiquiátricos

Alucinación.

Trastornos renales y urinarios

Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resolvieron tras suspender la medicación.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia.

Reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson)

Hiperhidrosis.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Efectos del carvedilol en la farmacocinética de otros fármacos

El carvedilol es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P, por lo que la biodisponibilidad de los fármacos transportados por la glicoproteína P puede aumentar al administrar concomitantemente carvedilol. Por otra parte, los inductores o los inhibidores de la glicoproteína P pueden modificar la biodisponibilidad del carvedilol.

Digoxina: En algunos estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha evidenciado una exposición elevada de la digoxina, de hasta el 20%. En los pacientes, se ha observado un efecto significativamente mayor en los varones que en las mujeres. Así pues, se recomienda controlar la concentración de digoxina cuando se inicie el tratamiento con carvedilol, se ajuste la dosis o se suspenda su administración (ver sección 2.4.1). El carvedilol no tuvo efectos en la digoxina administrada por vía intravenosa (i.v.).

Ciclosporina y tacrolimus: En dos estudios realizados en pacientes con trasplante cardíaco y renal que recibían ciclosporina oral, se evidenció un aumento de la concentración plasmática de ciclosporina después de iniciar el tratamiento con carvedilol. Parece que el carvedilol aumenta la exposición a la ciclosporina oral en torno al 10-20%. En un intento de mantener las concentraciones terapéuticas de ciclosporina, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina un 10-20% por término medio. No se conoce el mecanismo de esta interacción, pero puede estar implicada la inhibición de la glicoproteína P intestinal por parte del carvedilol. Debido a la amplia variabilidad interindividual de la concentración de ciclosporina, se recomienda controlar estrechamente la concentración de ciclosporina después de iniciar el tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina como resulte pertinente. No es previsible que se produzca ninguna interacción con el carvedilol si la ciclosporina se administra por vía i.v. Además, hay evidencia científica de que el CYP3A4 está involucrado en el metabolismo del carvedilol. Como el tacrolimus es un sustrato de la glicoproteína P y del CYP3A4, su farmacocinética también puede verse afectada por el carvedilol a través de estos mecanismos de interacción.

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos de otros fármacos y sustancias en la farmacocinética del carvedilol

Tanto los inhibidores como los inductores del CYP2D6 y del CYP2C9 pueden modificar el metabolismo sistémico o presistémico del carvedilol estereoselectivamente, dando lugar a un aumento o una disminución de la concentración plasmática de R-carvedilol y S-carvedilol (ver sección 3.2.3). A continuación, se enumeran algunos ejemplos observados en pacientes y en sujetos sanos, aunque la lista no es exhaustiva.

Amiodarona: En un estudio in vitro con microsomas hepáticos humanos se ha demostrado que la amiodarona y la desetilamiodarona inhibían la oxidación de R-carvedilol y S-carvedilol. La concentración valle de R-carvedilol y S-carvedilol aumentó significativamente, 2,2 veces, en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados simultáneamente con carvedilol y amiodarona, en comparación con los que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto sobre el S-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona que es un inhibidor potente del CYP2C9. Se recomienda vigilar la actividad betabloqueante en pacientes tratados con carvedilol en asociación con amiodarona.

Rifampicina: En un estudio de 12 sujetos sanos, la exposición al carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante de rifampicina, y se observó una disminución del efecto del carvedilol en la tensión arterial sistólica. No se conoce el mecanismo de esta interacción, pero podría deberse a la inducción de la glicoproteína P intestinal por parte de la rifampicina. Es adecuado realizar una vigilancia estrecha de la actividad betabloqueante en pacientes que reciben concomitantemente carvedilol y rifampicina.

Fluoxetina y paroxetina: En un estudio aleatorizado y cruzado que se llevó a cabo en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de fluoxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a una inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol, con un aumento del 77% en la media del ABC del enantiómero R y un aumento del 35% no estadísticamente significativo del ABC del enantiómero S en comparación con el grupo del placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en lo que se refiere a los eventos adversos, la tensión arterial o la frecuencia cardíaca. El efecto de una dosis única de paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, sobre la farmacocinética del carvedilol se investigó en 12 sujetos sanos después de administrar una dosis oral única. Pese al aumento significativo de la exposición de R-carvedilol y S-carvedilol, no se observaron efectos clínicos en estos sujetos sanos.

Alcohol: El consumo concomitante de alcohol puede influir en la acción antihipertensiva del carvedilol y causar diferentes reacciones adversas. Se demostró que el consumo de alcohol tiene efectos hipotensores agudos que posiblemente aumenten la reducción de la presión arterial causada por el carvedilol. Dado que el carvedilol solo es poco soluble en agua, pero soluble en etanol, la presencia de alcohol podría afectar a la tasa y/o el alcance de la

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



absorción intestinal del carvedilol al aumentar su solubilidad. Además, se demostró que el carvedilol era metabolizado parcialmente por CYP2E1, una enzima que se sabe que es inducida e inhibida por el alcohol.

Zumo de pomelo: Se demostró que el consumo de una sola dosis de 300 ml de zumo de pomelo daba como resultado un aumento de 1,2 veces del ABC de carvedilol en comparación con el agua. Si bien la relevancia clínica de esta observación no está clara, es aconsejable que los pacientes eviten la ingesta simultánea de zumo de pomelo, al menos hasta que se establezca una relación dosis-respuesta estable.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina e hipoglucemiantes orales: Los fármacos con propiedades betabloqueantes pueden potenciar los efectos de reducción de la glucemia de la insulina y los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Así pues, se recomienda controlar regularmente la glucemia en los pacientes que reciban insulina o hipoglucemiantes orales

Fármacos reductores de catecolaminas: Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que tomen fármacos con propiedades betabloqueantes junto con un fármaco que disminuya las reservas de catecolaminas (por ejemplo: reserpina e inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]), a fin de detectar signos de hipotensión arterial o de bradicardia grave.

Digoxina: El uso combinado de betabloqueantes y digoxina puede dar lugar a una prolongación aditiva de la conducción auriculoventricular (AV).

Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, amiodarona y otros antiarrítmicos: En combinación con el carvedilol puede aumentar el riesgo de trastornos de la conducción AV. Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (en raras ocasiones con compromiso hemodinámico) cuando se administra el carvedilol junto con diltiazem. Como ocurre con otros fármacos con propiedades betabloqueantes, se recomienda hacer un control ECG y de la tensión arterial cuando el carvedilol deba administrarse por vía oral junto con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (como el verapamilo y el diltiazem), amiodarona y otros antiarrítmicos.

Clonidina: La administración concomitante de clonidina con fármacos con propiedades betabloqueantes puede potenciar los efectos de reducción de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Cuando se deba suspender el tratamiento concomitante con fármacos con propiedades betabloqueantes y clonidina, se retirará primero el fármaco betabloqueante. El tratamiento con clonidina puede suspenderse varios días después disminuyendo gradualmente la dosis.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antihipertensores: Como ocurre con otros agentes con actividad betabloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tienen acción antihipertensora (por ejemplo: antagonistas de los alfa1-receptores) o que tienen la hipotensión como uno de sus efectos adversos.

Anestésicos: Se recomienda monitorizar atentamente las constantes vitales durante la anestesia, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos e hipotensores del carvedilol y los anestésicos.

Antiinflamatorios no esteroideos AINE: El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y de betabloqueantes adrenérgicos puede dar lugar a un aumento de la tensión arterial y a una afectación del control de la tensión arterial.

Broncodilatadores betaagonistas: Los betabloqueantes no cardioselectivos contrarrestan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores betaagonistas. Se recomienda vigilar atentamente a los pacientes.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contra indicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones

Hipertensión

El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos).

Cardiopatía coronaria

El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Datos preliminares muestran su eficacia y seguridad en pacientes con angina inestable e isquemia miocárdica asintomática.

Insuficiencia cardíaca crónica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática — leve, moderada o grave—de origen isquémico o de otro origen, en asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio
Carvedilol también está indicado para un tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio.

Nuevas contraindicaciones

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
 - Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
 - Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Como ocurre con otros betabloqueantes, el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2º o 3er grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
 - Bradycardia grave (< 50 latidos/minuto)
 - Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
 - Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica < 85 mmHg)
 - Choque cardiogénico
 - Antecedentes de broncoespasmo o asma
 - Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5mg 1 vez al día durante los 2 primeros días. A partir de entonces, la dosis recomendada es de 25mg 1 vez al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas como mínimo, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 50mg, administrada en 1o 2 tomas.

Cardiopatía coronaria

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5mg 2 veces al día durante los 2 primeros días. A partir de entonces, la dosis recomendada es de 25mg 2 veces al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2 semanas como mínimo, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100mg, administrada en dosis fraccionadas (2 veces al día).

Insuficiencia cardíaca crónica

La dosis debe ajustarse en cada paciente, bajo el estrecho seguimiento del médico durante la fase de aumento de la dosis. En los pacientes que reciben digitálicos, diuréticos o IECA, es preciso estabilizar la administración de estos fármacos antes de iniciar el tratamiento con carvedilol.

La dosis recomendada para comenzar el tratamiento es de 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg) 2 veces al día durante 2 semanas. Si el paciente tolera esta dosis, se puede aumentar posteriormente, a intervalos de 2 semanas como mínimo, hasta 6,25mg, 12,5mg y 25mg 2 veces al día. Se debe aumentar la dosis hasta alcanzar la mayor dosis que tolere el paciente. La dosis máxima recomendada es de 25mg 2 veces al día en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave y en los pacientes con ICC leve o moderada que pesen menos de 85 kg. En los pacientes con ICC leve o moderada con un peso superior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 50mg 2 veces al día.

Antes de cada aumento de la dosis, el médico debe evaluar al paciente para determinar si presenta síntomas o signos de vasodilatación o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. El empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos se tratarán con dosis elevadas de diuréticos. A veces es necesario reducir la dosis de carvedilol, y en raros casos hay que suspender temporalmente su administración.

Si se interrumpe la administración de carvedilol durante más de 1 semana, se reiniciará el tratamiento con una dosis inferior (2 veces al día) y se irá aumentando la dosis conforme a la pauta posológica ya indicada. Si se suspende la administración de carvedilol durante más de 2 semanas, el tratamiento debe reanudarse con una dosis de 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg), según la pauta posológica indicada.

Los síntomas de vasodilatación pueden combatirse inicialmente disminuyendo la dosis de diuréticos. Si persisten los síntomas, puede reducirse la dosis del IECA (si se estuviera administrando), y a continuación disminuir la dosis de carvedilol si fuera

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



necesario. En estas circunstancias, no se debe aumentar la dosis de carvedilol hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación se hayan estabilizado.

Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio

La dosis debe ajustarse en cada paciente, bajo el estrecho seguimiento del médico durante la fase de aumento de la dosis.

El tratamiento puede iniciarse en el hospital o ambulatoriamente cuando el paciente se encuentre estable desde el punto de vista hemodinámico y cuando se haya reducido al mínimo la retención de líquidos.

Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol: Los pacientes hemodinámicamente estables deben recibir un IECA durante 48 horas como mínimo, que se administrará a una dosis estable al menos durante las 24 horas precedentes. El tratamiento con carvedilol puede iniciarse 3-21 días después del infarto de miocardio.

Primera dosis de carvedilol: La dosis inicial recomendada es de 6,25mg. Los pacientes deben permanecer bajo observación médica estrecha durante al menos 3 horas después de administrar la dosis inicial.

Siguientes dosis de carvedilol: Si el paciente tolera la primera dosis (es decir, frecuencia cardíaca >50 latidos/minuto, tensión arterial sistólica >80mmHg y ausencia de signos clínicos de intolerancia), la dosis se aumentará hasta 6,25mg 2 veces al día y se mantendrá durante 3-10 días.

Si en este periodo aparecieran signos de intolerancia —en particular bradicardia (<50latidos/min), tensión arterial sistólica <80mm Hg o retención de líquidos—, la dosis se reducirá hasta 3,125mg (medio comprimido de 6,25 mg) 2 veces al día. Si el paciente no tolera esta dosis, se debe interrumpir el tratamiento.

Si la tolera bien, se aumentará de nuevo la dosis hasta 6,25mg 2 veces al día después de 3-10 días.

Aumento posterior de la dosis: Si la dosis de 6,25mg 2 veces al día se tolera bien, se aumentará la dosis a intervalos de 3-10 días hasta 12,5mg 2 veces al día y luego hasta 25mg 2 veces al día. La dosis de mantenimiento es la dosis máxima que tolere el paciente. La dosis máxima recomendada es de 25mg 2 veces al día, independientemente del peso del paciente.

Pautas Posológicas Especiales

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos disponibles y los estudios clínicos publicados en pacientes con diversos grados de disfunción renal (incluida la insuficiencia renal)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indican que no es necesario modificar la pauta posológica del carvedilol en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

El carvedilol está contraindicado en pacientes con manifestaciones clínicas de disfunción hepática

Ancianos

No hay datos que respalden un ajuste posológico.

Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia del carvedilol en niños y adolescentes (<18 años).

Método de Administración

Los comprimidos deben tragarse con suficiente líquido.

Duración del Tratamiento

El tratamiento con carvedilol es de larga duración. Como ocurre con todos los betabloqueantes, el tratamiento no debe suspenderse bruscamente, sino que se irá reduciendo la dosis de forma gradual, a intervalos semanales. Esto es particularmente importante en los pacientes con cardiopatía coronaria concomitante.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquidos durante la fase de ajuste ascendente de la dosis de carvedilol. Si aparecen tales síntomas, se debe aumentar la dosis de diuréticos y la dosis de carvedilol no se debe aumentar más hasta que la situación clínica se estabilice. A veces es necesario reducir la dosis de carvedilol, y en raros casos hay que suspender temporalmente su administración. Estos episodios no impiden el posterior ajuste ascendente de la dosis de carvedilol. El carvedilol ha de usarse con precaución cuando se asocie a glucósidos digitálicos, dado que ambos fármacos reducen la conducción AV.

Función renal en la insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con tensión arterial baja (tensión arterial sistólica <100mmHg), cardiopatía isquémica, vasculopatía difusa e insuficiencia renal subyacente.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio

Antes de comenzar el tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable, es preciso que haya recibido un IECA durante las 48 horas precedentes como mínimo y que la dosis del IECA se haya mantenido estable al menos durante las 24 horas precedentes.

Bradicardia

El carvedilol puede inducir bradicardia. Se reducirá la dosis de carvedilol si la frecuencia cardíaca disminuye hasta <55 latidos/minuto.

Angina variante de Prinzmetal

Los betabloqueantes no selectivos pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica sobre el uso de carvedilol en estos pacientes, aunque su actividad alfabloqueante podría prevenir tales síntomas. Se actuará con cautela al administrar el carvedilol si se sospecha que el paciente puede tener una angina variante de Prinzmetal.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El carvedilol debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico que no estén recibiendo tratamiento por vía oral o inhalatoria, y sólo si los beneficios previstos superan a los riesgos. Los pacientes propensos al broncoespasmo pueden presentar dificultad respiratoria como consecuencia de un posible aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Al comenzar la administración de carvedilol, y durante la fase de ajuste ascendente de la dosis, debe vigilarse estrechamente a los pacientes, y se procederá a reducir la dosis de carvedilol si se observa algún indicio de broncoespasmo durante el tratamiento.

Diabetes

En los pacientes diabéticos, se debe tener precaución al administrar el carvedilol, dado que puede asociarse al empeoramiento del control de la glucemia, o al enmascaramiento o la atenuación de los signos y síntomas precoces de hipoglucemia aguda. Se ha demostrado que el carvedilol tiene propiedades modestas de sensibilización a la insulina y puede aliviar algunas manifestaciones del síndrome metabólico.

Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El carvedilol ha de utilizarse con precaución en los pacientes con vasculopatía periférica (por ejemplo: fenómeno de Raynaud), ya que los betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial.

Tirotoxicosis

Al igual que otros betabloqueantes, el carvedilol puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Feocromocitoma

A los pacientes con feocromocitoma se les debe administrar un alfabloqueante antes de iniciar el tratamiento con un betabloqueante. Aunque el carvedilol tiene actividad alfa y betabloqueante, no se tiene experiencia con su uso en esta enfermedad, por lo que se actuará con cautela al administrar el carvedilol si se sospecha que el paciente puede padecer una feocromocitoma.

Hipersensibilidad

Se procederá con precaución cuando se administre carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o a pacientes bajo tratamiento de desensibilización, y a que los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con carvedilol se han registrado casos muy raros de reacciones adversas cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). En pacientes que sufran reacciones adversas cutáneas graves posiblemente atribuibles al carvedilol, se suspenderá su administración permanentemente.

Psoriasis

Los pacientes con antecedentes de psoriasis asociada al tratamiento con betabloqueantes no deben recibir carvedilol sin haber sopesado previamente los posibles beneficios y los riesgos.

Interacciones con otros medicamentos

Se pueden producir importantes interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos (por ejemplo: digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, antiarrítmicos)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lentes de contacto

Los portadores de lentes de contacto deben tener en cuenta la posibilidad de que el carvedilol disminuya la secreción lagrimal.

Síndrome de abstinencia

El tratamiento con carvedilol no debe suspenderse de forma brusca, especialmente en caso de cardiopatía isquémica. El carvedilol debe retirarse de forma gradual (durante un período de 2 semanas).

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir, utilizar máquinas o trabajar sin un soporte firme puede verse afectada debido a reacciones individualmente variables (por ejemplo: mareos, cansancio). Esto ocurre particularmente al comenzar el tratamiento, después de aumentar la dosis, al cambiar la medicación y al tomar bebidas alcohólicas.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clase de órganos y sistemas del MedDRA y la categoría de frecuencia del CIOMS. Al igual que todos los medicamentos, Dilatrend puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define actualmente como:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $> 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Rara $> 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

La tabla 1 resume los efectos secundarios notificados en asociación al uso del carvedilol en ensayos clínicos fundamentales con las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca crónica, disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial y tratamiento a largo plazo de la cardiopatía coronaria.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia (Sobrecarga de líquidos)	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Deterioro visual	Frecuente
	Disminución de la lagrimación (ojo seco)	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y γ -glutamilttransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Afectación del control de la glucemia (hiperglucemia,	Frecuente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesias	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fracaso renal y alteraciones de la función renal en pacientes con vasculopatía difusa o insuficiencia renal de fondo	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (por ejemplo: exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, lesiones cutáneas psoriásicas y similares al liquen plano)	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión arterial	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ortostática	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, empeoramiento de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La frecuencia de reacciones adversas no depende de la dosis, con la excepción de los mareos, el deterioro visual y la bradicardia. Los mareos, el síncope, la cefalea y la astenia suelen ser leves, y es más probable que aparezcan al principio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, al realizar el ajuste ascendente de la dosis de carvedilol puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y retención de líquidos.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca fue un evento adverso notificado muy frecuentemente tanto en los pacientes que recibieron placebo (14,5%) como en los tratados con carvedilol (15,4%).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con tensión arterial baja, cardiopatía isquémica y vasculopatía difusa o insuficiencia renal subyacente.

Poscomercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso del carvedilol desde la comercialización. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Parada sinusal en pacientes predispuestos (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia preexistente, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Debido a las propiedades betabloqueantes, también es posible que una diabetes mellitus latente se manifieste, que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Trastornos psiquiátricos

Alucinación.

Trastornos renales y urinarios

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resolvieron tras suspender la medicación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia.

Reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson)

Hiperhidrosis.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Efectos del carvedilol en la farmacocinética de otros fármacos

El carvedilol es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P, por lo que la biodisponibilidad de los fármacos transportados por la glicoproteína P puede aumentar al administrar concomitantemente carvedilol. Por otra parte, los inductores o los inhibidores de la glicoproteína P pueden modificar la biodisponibilidad del carvedilol.

Digoxina: En algunos estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha evidenciado una exposición elevada de la digoxina, de hasta el 20%. En los pacientes, se ha observado un efecto significativamente mayor en los varones que en las mujeres. Así pues, se recomienda controlar la concentración de digoxina cuando se inicie el tratamiento con carvedilol, se ajuste la dosis o se suspenda su administración (ver sección 2.4.1). El carvedilol no tuvo efectos en la digoxina administrada por vía intravenosa (i.v.).

Ciclosporina y tacrolimus: En dos estudios realizados en pacientes con trasplante cardíaco y renal que recibían ciclosporina oral, se evidenció un aumento de la concentración plasmática de ciclosporina después de iniciar el tratamiento con carvedilol. Parece que el carvedilol aumenta la exposición a la ciclosporina oral en torno al 10-20%. En un intento de mantener las concentraciones terapéuticas de ciclosporina, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina un 10-20% por término medio. No se conoce el mecanismo de esta interacción, pero puede estar implicada la inhibición de la glicoproteína P intestinal por parte del carvedilol. Debido a la amplia variabilidad interindividual de la concentración de ciclosporina, se recomienda controlar estrechamente la concentración de ciclosporina después de iniciar el tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina como resulte

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pertinente. No es previsible que se produzca ninguna interacción con el carvedilol si la ciclosporina se administra por vía i.v. Además, hay evidencia científica de que el CYP3A4 está involucrado en el metabolismo del carvedilol. Como el tacrolimus es un sustrato de la glicoproteína P y del CYP3A4, su farmacocinética también puede verse afectada por el carvedilol a través de estos mecanismos de interacción.

Efectos de otros fármacos y sustancias en la farmacocinética del carvedilol

Tanto los inhibidores como los inductores del CYP2D6 y del CYP2C9 pueden modificar el metabolismo sistémico o presistémico del carvedilol estereoselectivamente, dando lugar a un aumento o una disminución de la concentración plasmática de R-carvedilol y S-carvedilol (ver sección 3.2.3). A continuación, se enumeran algunos ejemplos observados en pacientes y en sujetos sanos, aunque la lista no es exhaustiva.

Amiodarona: En un estudio in vitro con microsomas hepáticos humanos se ha demostrado que la amiodarona y la desetilamiodarona inhibían la oxidación de R-carvedilol y S-carvedilol. La concentración valle de R-carvedilol y S-carvedilol aumentó significativamente, 2,2 veces, en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados simultáneamente con carvedilol y amiodarona, en comparación con los que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto sobre el S-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona que es un inhibidor potente del CYP2C9. Se recomienda vigilar la actividad betabloqueante en pacientes tratados con carvedilol en asociación con amiodarona.

Rifampicina: En un estudio de 12 sujetos sanos, la exposición al carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante de rifampicina, y se observó una disminución del efecto del carvedilol en la tensión arterial sistólica. No se conoce el mecanismo de esta interacción, pero podría deberse a la inducción de la glicoproteína P intestinal por parte de la rifampicina. Es adecuado realizar una vigilancia estrecha de la actividad betabloqueante en pacientes que reciben concomitantemente carvedilol y rifampicina.

Fluoxetina y paroxetina: En un estudio aleatorizado y cruzado que se llevó a cabo en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de fluoxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a una inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol, con un aumento del 77% en la media del ABC del enantiómero R y un aumento del 35% no estadísticamente significativo del ABC del enantiómero S en comparación con el grupo del placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en lo que se refiere a los eventos adversos, la tensión arterial o la frecuencia cardíaca. El efecto de una dosis única de paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, sobre la farmacocinética del carvedilol se investigó en 12 sujetos sanos después de administrar una dosis oral única. Pese al aumento

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



significativo de la exposición de R-carvedilol y S-carvedilol, no se observaron efectos clínicos en estos sujetos sanos.

Alcohol: El consumo concomitante de alcohol puede influir en la acción antihipertensiva del carvedilol y causar diferentes reacciones adversas. Se demostró que el consumo de alcohol tiene efectos hipotensores agudos que posiblemente aumenten la reducción de la presión arterial causada por el carvedilol. Dado que el carvedilol solo es poco soluble en agua, pero soluble en etanol, la presencia de alcohol podría afectar a la tasa y/o el alcance de la absorción intestinal del carvedilol al aumentar su solubilidad. Además, se demostró que el carvedilol era metabolizado parcialmente por CYP2E1, una enzima que se sabe que es inducida e inhibida por el alcohol.

Zumo de pomelo: Se demostró que el consumo de una sola dosis de 300 ml de zumo de pomelo daba como resultado un aumento de 1,2 veces del ABC de carvedilol en comparación con el agua. Si bien la relevancia clínica de esta observación no está clara, es aconsejable que los pacientes eviten la ingesta simultánea de zumo de pomelo, al menos hasta que se establezca una relación dosis-respuesta estable.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina e hipoglucemiantes orales: Los fármacos con propiedades betabloqueantes pueden potenciar los efectos de reducción de la glucemia de la insulina y los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Así pues, se recomienda controlar regularmente la glucemia en los pacientes que reciban insulina o hipoglucemiantes orales

Fármacos reductores de catecolaminas: Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que tomen fármacos con propiedades betabloqueantes junto con un fármaco que disminuya las reservas de catecolaminas (por ejemplo: reserpina e inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]), a fin de detectar signos de hipotensión arterial o de bradicardia grave.

Digoxina: El uso combinado de betabloqueantes y digoxina puede dar lugar a una prolongación aditiva de la conducción auriculoventricular (AV).

Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, amiodarona y otros antiarrítmicos: En combinación con el carvedilol puede aumentar el riesgo de trastornos de la conducción AV. Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (en raras ocasiones con compromiso hemodinámico) cuando se administra el carvedilol junto con diltiazem. Como ocurre con otros fármacos con propiedades betabloqueantes, se recomienda hacer un control ECG y de la tensión arterial cuando

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el carvedilol deba administrarse por vía oral junto con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (como el verapamilo y el diltiazem), amiodarona y otros antiarrítmicos.

Clonidina: La administración concomitante de clonidina con fármacos con propiedades betabloqueantes puede potenciar los efectos de reducción de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Cuando se deba suspender el tratamiento concomitante con fármacos con propiedades betabloqueantes y clonidina, se retirará primero el fármaco betabloqueante. El tratamiento con clonidina puede suspenderse varios días después disminuyendo gradualmente la dosis.

Antihipertensores: Como ocurre con otros agentes con actividad betabloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tienen acción antihipertensora (por ejemplo: antagonistas de los alfa1-receptores) o que tienen la hipotensión como uno de sus efectos adversos.

Anestésicos: Se recomienda monitorizar atentamente las constantes vitales durante la anestesia, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos e hipotensores del carvedilol y los anestésicos.

Antiinflamatorios no esteroideos AINE: El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y de betabloqueantes adrenérgicos puede dar lugar a un aumento de la tensión arterial y a una afectación del control de la tensión arterial.

Broncodilatadores betaagonistas: Los betabloqueantes no cardioselectivos contrarrestan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores betaagonistas. Se recomienda vigilar atentamente a los pacientes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CDS 8.0.

3.4.1.3. FASLODEX®250mg/5mL

Expediente : 19955642
Radicado : 20221070089 / 20221081811
Fecha : 10/05/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada jeringa prellenada por 5 ml contiene 250 mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasa), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

Tratamiento alternativo de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, no tratadas previamente con terapia endocrina.

En combinación con Palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos. Inmunoensayo medición de suero estradiol: debido a la similitud estructural de Fulvestran y estradiol, el Fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante dos años después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Clave 3-2019 allegado mediante radicado 20221070089

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- IPP versión 1-2022 allegado mediante radicado 20221070089

Nuevas indicaciones

FASLODEX® está indicado para:

Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

Tratamiento alternativo de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, no tratadas previamente con terapia endocrina.

Terapia en combinación con Palbociclib:

En combinación con Palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.

Terapia combinada con Abemaciclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con Abemaciclib para el tratamiento del cáncer de seno localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (HR), negativo para receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en mujeres con progresión de la enfermedad después de tratamiento endocrino.

Terapia en combinación con Ribociclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con Ribociclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, en mujeres posmenopáusicas como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad después de recibir terapia endocrina.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y método de administración

Mujeres adultas (incluyendo las ancianas): La dosis recomendada es de 500 mg para ser administrados vía intramuscular en dos inyección de 5 mL, una en cada glúteo (área glútea), en intervalos de 1 mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



después de la dosis inicial. Se recomienda administrar la inyección lentamente (1-2 minutos/inyección).

Se debe tener precaución si se inyecta FASLODEX® en el sitio dorso-glúteo debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Terapia combinada con Palbociclib

Cuando FASLODEX® se use en combinación con Palbociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para monoterapia de FASLODEX®.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Fulvestrant más Palbociclib, y durante todo el tratamiento, las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con Abemaciclib

Cuando se usa FASLODEX® en combinación con Abemaciclib, consulte las instrucciones de la dosis de monoterapia recomendada para FASLODEX®.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de FASLODEX® más Abemaciclib, y durante el tiempo y a todo lo largo de su duración, las mujeres pre/perimenopáusicas deben recibir tratamiento con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con Ribociclib

Cuando FASLODEX® se use en combinación con Ribociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para la monoterapia de FASLODEX®.

Niños: No se recomienda su uso en niñas o adolescentes considerando que no se ha establecido la seguridad y efectividad en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con una depuración de creatinina mayor de 30 mL/min. No se ha evaluado adicionalmente la seguridad y eficacia en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min

Pacientes con insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con daño hepático categoría A y B de Child-Pugh. No se ha evaluado el uso de FASLODEX® en pacientes con daño hepático C de Child-Pugh.

Ancianos: No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis: No existen interacciones medicamentosas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



conocidas que requieran ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias

Fulvestrant es metabolizado principalmente en el hígado. Se debe tener precaución con FASLODEX® en pacientes con daño hepático, dado que la eliminación puede estar reducida.

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con diátesis hemorrágica o trombocitopenia, o pacientes en tratamiento con anticoagulantes, debido a la vía de administración.

Embarazo y lactancia

Se han informado eventos relacionados con el sitio de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica con la inyección de FASLODEX®. Se debe tener precaución mientras se administra la inyección de FASLODEX® en el sitio de inyección dorso-glútea debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Terapia combinada con Palbociclib

Revisar la información farmacológica de Palbociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con Abemaciclib

Revisar la información farmacológica de Abemaciclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con Ribociclib

Revisar la información farmacológica de Ribociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Inmunoensayo Medición de suero Estradiol: Debido a la similitud estructural de Fulvestrant y estradiol, el Fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

Nuevas reacciones adversas

Se calcularon las siguientes categorías de frecuencia para las reacciones medicamentosas adversas (ADRs, por su sigla en inglés), con base en el grupo de tratamiento con FASLODEX® 500 mg en análisis combinados de seguridad de estudios que compararon

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



FASLODEX® 500 mg con FASLODEX® 250 mg [CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST (Estudio D6997C00003)], o del FALCON (Estudio D699BC00001) solo, que comparó FASLODEX® 500 mg con anastrozol 1 mg. la frecuencia máxima se presenta donde las frecuencias difieren entre el análisis de seguridad combinado y el FALCON. Las frecuencias que se muestran en la siguiente tabla se basaron en todos los eventos informados, independientemente de la evaluación del investigador o causalidad.

Tabla 1 Resumen de ADRs observadas en estudios clínicos con FASLODEX® 500 mg

Descriptor de frecuencia	SOC	RAM
Muy frecuentes (≥10%)	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Trastornos hepato biliares Trastornos gastrointestinales Trastornos del sistema inmune Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Trastornos vasculares	Reacciones en el sitio de inyección ^a , astenia Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^b Náuseas Reacciones de hipersensibilidad ^e Dolor articular y musculoesquelético ^d Erupción cutánea ^e Oleadas de calor ^e
Frecuentes (≥1 - <10%)	Trastornos del sistema nervioso Trastornos hepato biliares Sangre y sistema linfático Trastornos gastrointestinales Trastornos del metabolismo y nutrición Infecciones e infestaciones	Dolor de cabeza Bilirrubinas elevadas ^b Recuento plaquetario reducido ^e Vómito, diarrea Anorexia Infecciones del tracto urinario

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infrecuentes (≥0.1% y <1%)	Trastornos hepatobiliares	Falla hepática ^{c,f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f
-------------------------------	---------------------------	---

- ^a Incluyendo ciática más severa relacionada con el sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica.
- ^b Basadas en cualquier cambio en el grado CTC (criterios comunes de toxicidad) desde el nivel inicial.
- ^c El evento no se observó en estudios clínicos importantes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). Se ha calculado la frecuencia utilizando el límite superior del intervalo de confianza 95% para el cálculo del punto. Este se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los estudios clínicos importantes), que equivale a una categoría de frecuencia de "infrecuente".
- ^d Incluye: artralgia, y con menor frecuencia, dolor musculoesquelético, dolor dorsal, mialgia y dolor en la extremidad.
- ^e La categoría de frecuencia difiere entre el conjunto de datos de seguridad combinados y el FALCON.
- ^f En el FALCON no se observó la RAM.

Con base en los datos, no existe evidencia de una relación causal entre FASLO EX® y los eventos infrecuentes y raros reportados en estudios clínicos de FASLODEX®.

Nuevas interacciones

Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoenzimas importantes del citocromo P450 (CYP) in vitro, y los resultados de un estudio clínico farmacocinético que incluyó la coadministración de Fulvestrant con midazolam, también sugiere que las dosis terapéuticas de Fulvestrant no tendrán efectos inhibitorios sobre el CYP3A4. Además, aunque Fulvestrant puede ser metabolizado por CYP3A4 in vitro, un estudio clínico con rifampicina mostró que no hubo cambios en la eliminación de Fulvestrant como resultado de la inducción de CYP3A4. Los resultados de un estudio clínico con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, también indicaron que no existe cambio clínicamente relevante en la eliminación de Fulvestrant. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes que estén recibiendo simultáneamente inhibidores o inductores de CYP3A4.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones

FASLODEX® está indicado para:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

Tratamiento alternativo de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, no tratadas previamente con terapia endocrina.

Terapia en combinación con Palbociclib:

En combinación con Palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.

Terapia combinada con Abemaciclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con Abemaciclib para el tratamiento del cáncer de seno localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (HR), negativo para receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (H R2) en mujeres con progresión de la enfermedad después de tratamiento endocrino.

Terapia en combinación con Ribociclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con Ribociclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, en mujeres posmenopáusicas como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad después de recibir terapia endocrina.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y método de administración

Mujeres adultas (incluyendo las ancianas): La dosis recomendada es de 500 mg para ser administrados vía intramuscular en dos inyección de 5 mL, una en cada glúteo (área glútea), en intervalos de 1 mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial. Se recomienda administrar la inyección lentamente (1-2 minutos/inyección).

Se debe tener precaución si se inyecta FASLODEX® en el sitio dorso-glúteo debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapia combinada con Palbociclib

Cuando FASLODEX® se use en combinación con Palbociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para monoterapia de FASLODEX®.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Fulvestrant más Palbociclib, y durante todo el tratamiento, las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con Abemaciclib

Cuando se usa FASLODEX® en combinación con Abemaciclib, consulte las instrucciones de la dosis de monoterapia recomendada para FASLODEX®.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de FASLODEX® más Abemaciclib, y durante el tiempo y a todo lo largo de su duración, las mujeres pre/perimenopáusicas deben recibir tratamiento con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con Ribociclib

Cuando FASLODEX® se use en combinación con Ribociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para la monoterapia de FASLODEX®.

Niños: No se recomienda su uso en niñas o adolescentes considerando que no se ha establecido la seguridad y efectividad en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con una depuración de creatinina mayor de 30 mL/min. No se ha evaluado adicionalmente la seguridad y eficacia en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min

Pacientes con insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con daño hepático categoría A y B de Child-Pugh. No se ha evaluado el uso de FASLODEX® en pacientes con daño hepático C de Child-Pugh.

Ancianos: No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis: No existen interacciones medicamentosas conocidas que requieran ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fulvestrant es metabolizado principalmente en el hígado. Se debe tener precaución con FASLODEX® en pacientes con daño hepático, dado que la eliminación puede estar reducida.

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con diátesis hemorrágica o trombocitopenia, o pacientes en tratamiento con anticoagulantes, debido a la vía de administración.

Embarazo y lactancia

Se han informado eventos relacionados con el sitio de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica con la inyección de FASLODEX®. Se debe tener precaución mientras se administra la inyección de FASLODEX® en el sitio de inyección dorso-glútea debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Terapia combinada con Palbociclib

Revisar la información farmacológica de Palbociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con Abemaciclib

Revisar la información farmacológica de Abemaciclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con Ribociclib

Revisar la información farmacológica de Ribociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Immunoensayo Medición de suero Estradiol: Debido a la similitud estructural de Fulvestrant y estradiol, el Fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

Nuevas reacciones adversas

Se calcularon las siguientes categorías de frecuencia para las reacciones medicamentosas adversas (ADRs, por su sigla en inglés), con base en el grupo de tratamiento con FASLODEX® 500 mg en análisis combinados de seguridad de estudios que compararon FASLODEX® 500 mg con FASLODEX® 250 mg [CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(Estudio D6997C00003)], o del FALCON (Estudio D699BC00001) solo, que comparó FASLODEX® 500 mg con anastrozol 1 mg. la frecuencia máxima se presenta donde las frecuencias difieren entre el análisis de seguridad combinado y el FALCON. Las frecuencias que se muestran en la siguiente tabla se basaron en todos los eventos informados, independientemente de la evaluación del investigador o causalidad.

Tabla 1 Resumen de ADRs observadas en estudios clínicos con FASLODEX® 500 mg

Descriptor de frecuencia	SOC	RAM
Muy frecuentes (≥10%)	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Trastornos hepato biliares Trastornos gastrointestinales Trastornos del sistema inmune Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Trastornos vasculares	Reacciones en el sitio de inyección ^a , astenia Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^b Náuseas Reacciones de hipersensibilidad ^e Dolor articular y musculoesquelético ^d Erupción cutánea ^e Oleadas de calor ^e
Frecuentes (≥1 - <10%)	Trastornos del sistema nervioso Trastornos hepato biliares Sangre y sistema linfático Trastornos gastrointestinales Trastornos del metabolismo y nutrición Infecciones e infestaciones	Dolor de cabeza Bilirrubinas elevadas ^b Recuento plaquetario reducido ^e Vómito, diarrea Anorexia Infecciones del tracto urinario

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infrecuentes (≥0.1% y <1%)	Trastornos hepatobiliares	Falla hepática ^{c,f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f
-------------------------------	---------------------------	---

- ^a Incluyendo ciática más severa relacionada con el sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica.
- ^b Basadas en cualquier cambio en el grado CTC (criterios comunes de toxicidad) desde el nivel inicial.
- ^c El evento no se observó en estudios clínicos importantes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). Se ha calculado la frecuencia utilizando el límite superior del intervalo de confianza 95% para el cálculo del punto. Este se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los estudios clínicos importantes), que equivale a una categoría de frecuencia de 'infrecuente'.
- ^d Incluye: artralgia, y con menor frecuencia, dolor musculoesquelético, dolor dorsal, mialgia y dolor en la extremidad.
- ^e La categoría de frecuencia difiere entre el conjunto de datos de seguridad combinados y el FALCON.
- ^f En el FALCON no se observó la RAM.

Con base en los datos, no existe evidencia de una relación causal entre FASLO EX® y los eventos infrecuentes y raros reportados en estudios clínicos de FASLODEX®.

Nuevas interacciones

Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoenzimas importantes del citocromo P450 (CYP) in vitro, y los resultados de un estudio clínico farmacocinético que incluyó la coadministración de Fulvestrant con midazolam, también sugiere que las dosis terapéuticas de Fulvestrant no tendrán efectos inhibitorios sobre el CYP3A4. Además, aunque Fulvestrant puede ser metabolizado por CYP3A4 in vitro, un estudio clínico con rifampicina mostró que no hubo cambios en la eliminación de Fulvestrant como resultado de la inducción de CYP3A4. Los resultados de un estudio clínico con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, también indicaron que no existe cambio clínicamente relevante en la eliminación de Fulvestrant. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes que estén recibiendo simultáneamente inhibidores o inductores de CYP3A4.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Clave 3-2019 y la información para prescribir versión 1-2022 allegados mediante radicado 20221070089.

3.4.1.4. KISQALI® 200mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059
Radicado : 20221088335
Fecha : 17/05/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKI), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

En mujeres postmenopáusicas en combinación con Letrozol o Fulvestrant

En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

En mujeres postmenopáusicas en combinación con Fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKI a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP: NPI Ref. 2021-PSB/GLC-1 257-s del 10 de enero de 2022 allegado mediante radicado 20221088335
- Declaración sucinta v 2.4 (NSS) Ref. 2021- PSB/GLC-1 257-s del 10 de enero de 2022.

Nuevas indicaciones

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4/6, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres pre, peri o post menopáusicas y varones con cáncer de mama

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con:

- Inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina.
- Fulvestrant, como tratamiento inicial de base endocrina o luego de presentar progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

En varones y en mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Ribociclib ha demostrado incremento clínica y estadísticamente significativo en sobrevida global sin el deterioro o afectación de la calidad de vida de los pacientes.

Nuevas dosificación y grupo etario

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de Fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del Fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en varones, debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia



Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤ 2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p><i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre $>38,3$ °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio:	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
		No interrumpa la administración de Kisqali.		
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 × LSN y la bilirrubina total es >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH).</p>				
<p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p>En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.</p>				
<p>*Inicio = antes de administrar el tratamiento. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</p>				

Tabla 4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT



ECG con QTcF >480 ms	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF \geq481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	<p>Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea \leq 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.
EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*



Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

**Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.
Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.*

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del Fulvestrant o del agonista de la LHRH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromataasa, del Fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones y advertencias

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,50% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanuda en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanuda en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (CAN $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3^\circ\text{C}$ o fiebre $> 38^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanuda en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (2,0% frente al 0,2%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $> 3 \times \text{LSN}$ y de la bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la Tabla 3. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento de la toxicidad hepatobiliar.

- Para las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN no es preciso ajustar la dosis de Kisqali si presentan una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $>LSN$ y $3 \times$ LSN).

- En las pacientes con una elevación inicial de grado <2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $<LSN$ y $3 \times$ LSN), si aparece una elevación de grado 2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times$ LSN), se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores sean de grado igual o inferior a la inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

- En las pacientes con grado 2 al inicio (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times$ LSN), si se mantiene el grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali.

- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 3 (elevación de la ALT o la AST comprendida entre >5 y $20 \times$ LSN) se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior a la inicial y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali.

- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 4 (elevación de la ALT o la AST $>20 \times$ LSN) se retirará el tratamiento con Kisqali.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT acompañadas de aumento de la bilirrubina total sin colestasis:

- Con independencia del grado inicial, en todas las pacientes en las que se observe un aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN acompañado de una elevación de la ALT o la AST $>3 \times$ LSN se retirará el tratamiento con Kisqali.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno. En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF ≥ 481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el intervalo vuelva a ser < 481 ms y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si los ECG muestran un intervalo QTcF > 500 ms, además de repetirse el ECG:

•Se interrumpirá la administración de Kisqali.

•Si el intervalo QTcF se reduce a < 481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF superior a 500 ms o el intervalo QTcF se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5.

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que el grado sea ≤ 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Además, se evaluó la seguridad de Kisqali en combinación con letrozol en varones (n = 39) en un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento (COMPLEMENT-1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. La mediana de duración de la exposición a Kisqali fue de 20,8 meses (intervalo: de 0,5 a 30,6 meses).

Las reacciones adversas observadas en varones tratados con Kisqali + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en mujeres tratadas con Kisqali + tratamiento endocrino.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Lagrimo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%)	Placebo N = 818 n (%)	Kisqali N = 1065 n (%)	Placebo N = 818 n (%)	Categoría de frecuencia
	Todos los grados	Todos los grados	Grados 3 o 4	Grados 3 o 4	
Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Eritema	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitíligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente
¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ³ Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. ⁵ Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.					

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamyl-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente
¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.					

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta un análisis del subgrupo del estudio COMPLEEMENT-1 con un total de 3256 pacientes reclutados, 39 hombres y 3207 mujeres, en el que se comparó la administración de letrozol+ribociclib versus letrozol+placebo; después de un seguimiento promedio de 30 meses se encontró un beneficio en sobrevida global de 23.5% en reducción relativa de riesgo de muerte (HR:0.76 P=0.004) en el grupo total; por el reducido número del subgrupo de hombres no es posible obtener conclusiones sobre efecto en sobrevida global, sin embargo, se observó un comportamiento similar al grupo total en otras variables tales como tiempo de progresión, tasa de respuesta global objetiva y tasa de beneficio clínico.

La Sala recomienda solicitar al interesado:

- Allegar información clínica adicional en el grupo de hombres, por cuanto, el tamaño de este subgrupo fue muy reducido en el estudio COMPLEEMENT-1, lo que limita el análisis beneficio-riesgo.
- Justificar la asociación con fulvestrant, en pacientes varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), dado que en el estudio COMPLEEMENT-1 se utilizó ribociclib asociado con letrozol.
- Presentar PSUR/PBRER actualizado con información discriminada en el subgrupo de hombres.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20211150544 / 20221071934
Fecha : 28/04/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000979 emitido mediante acta N 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

OPDIVO® (nivolumab) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

360 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas. Nivolumab en combinación con quimioterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente, nivolumab en combinación con quimioterapia debe usarse con precaución

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o afecciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica debido a que estos pacientes se excluyeron del estudio clínico pivotal en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético. Se presentaron reacciones adversas mortales en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron neumonitis, neutropenia febril, accidente cerebrovascular, toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis en vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada.

Se presentaron reacciones adversas serias en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron vómitos, neumonía, anemia, pirexia, diarrea, neutropenia febril y neumonitis.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, que incluyeron neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, hipopotasemia, hiponatremia, incremento de la enzima aspartato aminotransferasa, hiperglucemia, incremento de la alanina aminotransferasa e hiperbilirrubinemia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 19 de 2021, numeral 3.4.2.6., 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:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

OPDIVO® (nivolumab) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

360 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas. Nivolumab en combinación con quimioterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a



12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente, nivolumab en combinación con quimioterapia debe usarse con precaución en pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o afecciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica debido a que estos pacientes se excluyeron del estudio clínico pivotal en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Se presentaron reacciones adversas mortales en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron neumonitis, neutropenia febril, accidente cerebrovascular, toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis en vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se presentaron reacciones adversas serias en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron vómitos, neumonía, anemia, pirexia, diarrea, neutropenia febril y neumonitis.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, que incluyeron neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, hipopotasemia, hiponatremia, incremento de la enzima aspartato aminotransferasa, hiperglucemia, incremento de la alanina aminotransferasa e hiperbilirrubinemia.

3.4.2.2. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20221073831
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión NPI 2021-PSB/GLC-1251-s del 16 de diciembre de 2021, corr. 20 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado 20221073831

Nuevas indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Artritis idiopática juvenil

Artritis relacionada con entesitis

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes mayores de 2 años.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis psoriásica juvenil

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes mayores de 2 años.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional al recibir 300 mg cada 2 semanas.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de Cosentyx para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg. Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos. En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α , la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

Administrar con o sin dosis de impregnación. La dosis recomendada es:

-Con dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

-Sin dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

La dosis recomendada se basa en el peso corporal. En los pacientes de <50 kg de peso, la dosis es de 75 mg. En los pacientes de \geq 50 kg de peso, la dosis es de 150 mg. Cosentyx se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego una dosis de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mantenimiento mensual (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con las categorías de AIJ de ARE y APJ.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
Eccema dishidrótico ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<p>1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.</p> <p>2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</p> <p>3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.</p>				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

La seguridad de Cosentyx también se evaluó en un estudio de fase III en 86 pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con las categorías ARE y APJ de la AIJ. El

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



perfil toxicológico notificado en este estudio concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones

Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas adicionales solicitadas por la Autoridad Regulatoria Colombiana – INVIMA¹: otitis externa (frecuencia: infrecuente), infecciones del tracto respiratorio inferior (frecuencia: infrecuente), reacciones anafilácticas (frecuencia: rara), cefalea (frecuencia: frecuente), náusea (frecuencia: frecuente), dermatitis exfoliativa² (frecuencia: rara), fatiga (frecuencia: frecuente).

¹La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Frecuencia proporcionada basada en estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA y EspAax-nr expuestos a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo hasta 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, EA y EspAax-nr) duración del tratamiento.

²Se informaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El tamaño de muestra en el grupo de pacientes entre 2 y 6 años en el “estudio F2304” es reducido en los diferentes subgrupos artritis asociada a entesitis y artritis psoriásica juvenil (3 pacientes en total), lo que no es suficiente para sustentar la indicación en este grupo etario; por tanto, el interesado debe allegar información clínica adicional en este grupo.
- Dado que la presentación apropiada para la población de menos 50 kg de peso es la de 75 mg, la Sala encuentra inapropiado la presentación del producto de la referencia (150 mg) en el grupo etario propuesto. La Sala le aclara al interesado que las presentaciones de 75 y 300 mg no se han presentado para su evaluación, por tanto, no se encuentran en normas farmacológicas.
- Presenta el estudio A2324 que comparó dos regímenes de dosis de secukinumab (300 mg cada 2 semanas versus cada 4 semanas) en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa y peso mayor de 90 kg, mostrando en la semana 16 una respuesta en el índice de la severidad del área de psoriasis (PASI 90) superior en el grupo que recibió secukinumab 300 mg c/2 semanas (73,2% frente a 55,5%; diferencia entre tratamientos: 17,7%; p unilateral = 0,0003); mientras que la diferencia no fue estadísticamente significativa en la evaluación global del investigador modificada 2011 (IGA mod 2011; 74,2% versus 65,9%) ni en la evaluación del índice de calidad de vida en dermatología (DLQI; 60,6% versus 54,5%). A la luz de estos resultados, la Sala solicita al interesado que justifique la recomendación que propone en posología para pacientes adultos con psoriasis en placa “Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional al recibir 300 mg cada 2 semanas”. La Sala solicita al interesado informar si, adicionalmente, algunos pacientes pueden tener respuesta favorable con una dosis de mantenimiento de 150 mg/ cada 4 semanas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 PENTAGLOBIN®

Expediente : 43789
Radicado : 20221066644
Fecha : 22/04/2022
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Proteínas de plasma humano de las cuales inmunoglobulinas son al menos 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.

Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

Intolerancia a las Inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos aislados de deficiencia de IgA, cuando el paciente tenga anticuerpos contra IgA.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 04/2022 allegado mediante radicado 20221066644
- Información para prescribir Versión 04/2022 allegado mediante radicado 20221066644

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con deficiencia de IgA selectiva quienes desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nueva dosificación / grupo etario:
Posología y método de administración

Posología

La dosificación depende del estatus inmune del paciente y la severidad de la enfermedad. Las siguientes sugerencias de dosificación pueden utilizarse como referencia:

Neonatos e infantes

5 ml (0.25 g)/kg de peso corporal, diariamente durante 3 días consecutivos. Pueden requerirse infusiones adicionales dependiendo del curso clínico.

Niños y adultos

a) Terapia de infecciones bacterianas severas:

5 ml (0.25 g)/kg de peso corporal diariamente durante 3 días consecutivos. Pueden requerirse infusiones adicionales dependiendo del curso clínico.

b) Sustitución de Inmunoglobulina en pacientes Inmuno comprometidos y en pacientes con síndrome de deficiencia de anticuerpos secundaria severa:

3 - 5 ml (0.15 - 0.25 g)/kg de peso corporal. Repetición a intervalos semanales, si es necesario.

Pentaglobin debería infundirse de manera intravenosa a las siguientes tasas:

En neonatos e infantes:	1.7 ml/kg de peso corporal/hora mediante bomba de infusión
En niños y adultos:	0.4 ml/kg de peso corporal/hora
De forma alternativa:	Los primeros 100 ml a 0.4 ml/kg de peso corporal/hora luego 0.2 ml/kg de peso corporal/hora continuamente hasta que se alcancen 15 ml/kg de peso corporal dentro de las siguientes 72 horas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Ejemplos:</i>	Peso corporal	Dosis total, día 1	Tasa de infusión	Duración de la infusión
Neonato	3 kg	15 ml	5 ml/h	3 h
Niño	20 kg	100 ml	8 ml/h	12.5 h
Adulto	70 kg	350 ml	28 ml/h De forma alternativa: 28 ml/h 14 ml/h	12.5 h 3.5 h inicialmente, luego durante 68 h de forma continua

Deterioro hepático

No hay evidencia de que se requiera un ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Deterioro renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Método de administración

Uso intravenoso.

Pentaglobin debería llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse claramente.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.4 ml/kg de peso corporal/hora).

Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión.

En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg,
- Monitoreo de salida de orina,
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náusea, e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de cerca. Los pacientes deben monitorearse de cerca y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente

- En pacientes quienes reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha tenido un intervalo largo desde la infusión anterior.
- En pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Anafilaxis puede desarrollarse en pacientes

- con IgA indetectable quienes tienen anticuerpos anti-IgA quienes habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal En caso de shock, debería implementarse tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda la cual se asume que está relacionada con un incremento relativo en la viscosidad sanguínea mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución en la prescripción e infusión de inmunoglobulinas en los siguientes individuos: Pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En pacientes en riesgo de reacciones tromboembólicas adversas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia de IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos simultáneos o edad superior a 65 años.

Deberían valorarse los parámetros renales antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzgue que presentan un riesgo potencial incrementado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

En caso de deterioro renal debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizador responden por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede considerarse el uso de productos de IVIg que no contienen estos excipientes. Pentaglobin no contiene sacarosa o maltosa, pero contiene glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

El Síndrome de meningitis aséptica se ha reportado que ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de varias horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Los estudios de fluido cerebrospinal son frecuentemente positivos con pleocitosis de hasta algunos miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir más frecuentemente en asociación con tratamiento con IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico exhaustivo, incluyendo estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las inmunoglobulinas intravenosas (productos de IVIg) pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis. Anemia hemolítica puede desarrollarse subsiguiente a la terapia con IVIg debido a incremento en el secuestro de glóbulos rojos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en cuanto a signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severos, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve de manera espontánea dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar no cardiogénico agudo [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI usualmente se desarrollan durante o dentro de las 6 horas siguientes a una transfusión, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, quienes reciben IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere el manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en pruebas serológicas.

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

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y/o el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de virus de la hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Pentaglobin contiene glucosa:

1 ml de solución para infusión contiene 25 mg de glucosa (equivalente a aproximadamente 0.0021 “unidades de pan”). Una dosis diaria de la solución para infusión de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 8.75 g de glucosa equivalente a aproximadamente 0.735 “unidades de pan”. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Pentaglobin contiene sodio:

Pentaglobin contiene 0.078 mmol/ml (1.79 mg/ml) de sodio (principal componente de la sal para cocinar / de mesa). Una dosis diaria de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 27.3 mmol (627.6 mg) de sodio. Esto es equivalente a aproximadamente 31 % de la ingesta de sodio alimentaria diaria máxima de 2 g recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

La presentación clínica de reacciones de infusión, hipersensibilidad o reacciones alérgicas en neonatos e infantes puede variar de aquellos en otros grupos de edad en términos de los signos y síntomas reportados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Se ha mostrado que IgG administrada de forma intravenosa cruza la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. Pentaglobin también contiene IgA e IgM. IgA de la madre ha mostrado cruzar la placenta en una menor extensión que IgG. Usualmente IgM no cruza la placenta en cantidades relevantes. Esto puede cambiar en caso de infecciones ascendentes del canal del parto, donde la transferencia transplacentaria de las tres clases de inmunoglobulinas incrementa al aumentar el grado de infección.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los recién nacidos / infantes amamantados.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pentaglobin presenta una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que estos se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Nuevas interacciones

Vacunas con virus vivos atenuado

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este producto, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado propone actualización información farmacológica en los apartados señalados, las modificaciones en general corresponden a cambios menores de redacción, ubicación de textos y adición de algunas reacciones adversas, las cuales la Sala considera adecuadas, sin embargo, en el apartado de indicaciones la Sala recomienda que se precisen de la siguiente manera:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.**
- **Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, que no responden al tratamiento antimicrobiano y que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l.**

***PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.**

Estas indicaciones también deben quedar manifiestas en posología y demás apartados.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones, precauciones y advertencias e interacciones.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con deficiencia de IgA selectiva quienes desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse claramente.

Precauciones de uso

Complica potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.4 ml/kg de peso corporal/hora).

Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión.

En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere

- **Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg,**
- **Monitoreo de salida de orina,**
- **Monitoreo de niveles séricos de creatinina,**
- **Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.**

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náusea, e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de cerca. Los pacientes deben monitorearse de cerca y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente

- **En pacientes quienes reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha tenido un intervalo largo desde la infusión anterior.**
- **En pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente**

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Anafilaxis puede desarrollarse en pacientes

- **con IgA indetectable quienes tienen anticuerpos anti-IgA quienes habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal**
- En caso de shock, debería implementarse tratamiento médico estándar para shock.**

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda la cual se asume que está relacionada con un incremento relativo en la viscosidad sanguínea mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debería tenerse precaución en la prescripción e infusión de inmunoglobulinas en los siguientes individuos: Pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En pacientes en riesgo de reacciones tromboembólicas adversas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia de IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos simultáneos o edad superior a 65 años.

Deberían valorarse los parámetros renales antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzgue que presentan un riesgo potencial incrementado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

En caso de deterioro renal debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizador responden por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede considerarse el uso de productos de IVIg que no contienen estos excipientes. Pentaglobin no contiene sacarosa o maltosa, pero contiene glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

El Síndrome de meningitis aséptica se ha reportado que ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de varias horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Los estudios de fluido cerebroespinal son frecuentemente positivos con pleocitosis de hasta algunos miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir más frecuentemente en asociación con tratamiento con IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico exhaustivo, incluyendo estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Las inmunoglobulinas intravenosas (productos de IVIg) pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis. Anemia hemolítica puede desarrollarse subsiguiente a la terapia con IVIg debido a incremento en el secuestro de glóbulos rojos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en cuanto a signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severos, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve de manera espontánea dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar no cardiogénico agudo [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI usualmente se desarrollan durante o dentro de las 6 horas siguientes a una transfusión, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, quienes reciben IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere el manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en pruebas serológicas.

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

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y/o el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de virus de la hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Pentaglobin contiene glucosa:

1 ml de solución para infusión contiene 25 mg de glucosa (equivalente a aproximadamente 0.0021 “unidades de pan”). Una dosis diaria de la solución para infusión de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 8.75 g de glucosa equivalente a aproximadamente 0.735 “unidades de pan”. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Pentaglobin contiene sodio:

Pentaglobin contiene 0.078 mmol/ml (1.79 mg/ml) de sodio (principal componente de la sal para cocinar / de mesa). Una dosis diaria de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 27.3 mmol (627.6 mg) de sodio. Esto es equivalente a aproximadamente 31 % de la ingesta de sodio alimentaria diaria máxima de 2 g recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

La presentación clínica de reacciones de infusión, hipersensibilidad o reacciones alérgicas en neonatos e infantes puede variar de aquellos en otros grupos de edad en términos de los signos y síntomas reportados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha mostrado que IgG administrada de forma intravenosa cruza la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. Pentaglobin también contiene IgA e IgM. IgA de la madre ha mostrado cruzar la placenta en una menor extensión que IgG. Usualmente IgM no cruza la placenta en cantidades relevantes. Esto puede cambiar en caso de infecciones ascendentes del canal del parto, donde la transferencia transplacentaria de las tres clases de inmunoglobulinas incrementa al aumentar el grado de infección.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los recién nacidos / infantes amamantados.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pentaglobin presenta una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que estos se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Nuevas interacciones

Vacunas con virus vivos atenuado

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este producto, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.5.2 FLUARIX ®TETRA

Expediente : 20081484
Radicado : 20221069862
Fecha : 26/04/2022
Interesado : Glaxo SmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada (una dosis) por 0,5 mL contiene virus fraccionado inactivado monovalente: A/H1N1, equivalente a haemaglutinina 15,00000 mcg. Virus fraccionado inactivado monovalente: A/H3N2 equivalente a haemaglutinina 15,00000 mcg. Virus fraccionado inactivado monovalente: B / equivalente a haemaglutinina 15,00000 mcg, Virus fraccionado inactivado monovalente: B / equivalente a haemaglutinina 15,00000 mcg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Fluarix tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos a y b del virus de la gripe incluido en la vacuna

Contraindicaciones: (Del Registro)

Fluarix tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de Fluarix tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS04&05/ IPI15 de noviembre de 2021allegado mediante radicado 20221069862
- Información para prescribir GDS04&05/ IPI15 de noviembre de 2021allegado mediante radicado 20221069862

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y administración

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml. Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños \leq 6 meses de edad. Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular).

Embarazo y lactancia

La vacuna puede administrarse a mujeres embarazadas tras una evaluación de los riesgos y beneficios.

La seguridad de Fluarix Tetra no se ha evaluado en ensayos clínicos cuando se administra a mujeres embarazadas.

Cuando se administra durante el embarazo, los datos de seguridad sobre las vacunas inactivadas contra la influenza estacional basados en una revisión sistemática de la literatura y los datos disponibles posteriores a la comercialización de Fluarix Tetra no indican un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo.

Los ensayos en animales con Fluarix Tetra no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva y del desarrollo (ver Información no clínica).

No se ha evaluado la seguridad de Fluarix Tetra cuando se administra a mujeres en período de lactancia. Se desconoce si Fluarix Tetra se excreta en la leche materna de los seres humanos. Fluarix Tetra podrá emplearse durante la lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen los potenciales riesgos.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes (\geq 1/10); Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); Poco frecuentes (\geq 1/1000 a $<$ 1/100); Raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1000); Muy raras ($<$ 1/10.000).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos \geq 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Frecuencia
Mialgia, dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales (incluidos vómitos, náuseas, diarrea o dolor abdominal), sudoración ¹ , artralgia, enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ¹	Frecuente
Mareos ² , hematoma en el lugar de la inyección ² , prurito en el lugar de la inyección ²	Poco Frecuente

¹Informada en ensayos previos de Fluarix

²Informada como reacción adversa no solicitada

Niños de 6 meses a <18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenicidad y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.

Un estudio incluyó niños de 3 a <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio incluyó niños de 6 a <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012) (consulte Farmacodinamia).

Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:



Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a <36 meses	3 a <6 años	6 a <18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C
Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

Datos poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han observado con Fluarix y/o Fluarix Tetra durante la vigilancia poscomercialización.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Frecuencia
Linfadenopatía transitoria, reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas), neuritis, encefalomielitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré ² , urticaria, prurito, eritema, angioedema, síntomas pseudogripales, malestar	Raro

¹ Tres de las cepas del virus de la gripe presentes en Fluarix están incluidas en Fluarix Tetra.

² Se han recibido informes espontáneos del síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación con Fluarix y Fluarix Tetra; sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml.

Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños \leq 6 meses de edad. Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular).

Embarazo y lactancia

La vacuna puede administrarse a mujeres embarazadas tras una evaluación de los riesgos y beneficios.

La seguridad de Fluarix Tetra no se ha evaluado en ensayos clínicos cuando se administra a mujeres embarazadas.

Cuando se administra durante el embarazo, los datos de seguridad sobre las vacunas inactivadas contra la influenza estacional basados en una revisión sistemática de la literatura y los datos disponibles posteriores a la comercialización de Fluarix Tetra no indican un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los ensayos en animales con Fluarix Tetra no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva y del desarrollo (ver Información no clínica).

No se ha evaluado la seguridad de Fluarix Tetra cuando se administra a mujeres en período de lactancia. Se desconoce si Fluarix Tetra se excreta en la leche materna de los seres humanos. Fluarix Tetra podrá emplearse durante la lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen los potenciales riesgos.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia
Mialgia, dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales (incluidos vómitos, náuseas, diarrea o dolor abdominal), sudoración ¹ , artralgia, enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ¹	Frecuente
Mareos ² , hematoma en el lugar de la inyección ² , prurito en el lugar de la inyección ²	Poco Frecuente

¹Informada en ensayos previos de Fluarix

²Informada como reacción adversa no solicitada

Niños de 6 meses a <18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenicidad y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.



Un estudio incluyó niños de 3 a <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio incluyó niños de 6 a <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012) (consulte Farmacodinamia).

Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a <36 meses	3 a <6 años	6 a <18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C
Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

Datos poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han observado con Fluarix y/o Fluarix Tetra durante la vigilancia poscomercialización.

Reacciones adversas	Frecuencia
Linfadenopatía transitoria, reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas), neuritis, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré ² , urticaria, prurito, eritema, angioedema, síntomas pseudogripales, malestar	Raro

¹ Tres de las cepas del virus de la gripe presentes en Fluarix están incluidas en Fluarix Tetra.

²Se han recibido informes espontáneos del síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación con Fluarix y Fluarix Tetra; sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto GDS04&05/ IP115 de noviembre de 2021 y la información para prescribir GDS04&05/ IP115 de noviembre de 2021 allegados mediante radicado 20221069862.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.5.3 VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS DE VARICELA

Expediente : 20087287
Radicado : 20221075293
Fecha : 2/05/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0.5 mL contiene 1,350 UFC Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

Varivax® está indicada para la vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad y mayores

Contraindicaciones: (Del Registro)

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilácticoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas; sin embargo, varivax (refrigerada) no está contraindicada para uso con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma. Los individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede resultar en un sarpullido más extenso asociado con la vacuna o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto por la inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos t cd4 25%.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna. Tuberculosis activa no tratada. Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Sin embargo, se conoce que la varicela de tipo silvestre algunas veces causa daño fetal. Si se realiza la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación

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:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP Versión 022022 revisada en Abril 2022 allegado mediante radicado 20221075293

Nueva dosificación / grupo etario:

Para administración subcutánea.

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente y la vacuna se deben almacenar a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia.

No congele la vacuna reconstituida.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación.

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales o erupciones (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción	N	% que experimentó la Reacción	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) Oral	8.824	14,7%	0 - 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / molestia, inflamación y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8.913	19,3%	0 - 2
Erupción tipo Varicela (sitio de inyección) Mediana del número de lesiones	8.913	3,4% 2	8 - 19
Erupción tipo Varicela (generalizada) Mediana del Número de lesiones	8.913	3,8% 5	5 - 26

Además, los eventos adversos reportados más frecuentemente ($\geq 1\%$) se enumeran en orden decreciente de frecuencia, independientemente de la causalidad: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad, fatiga, alteración del sueño, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, dolor de cabeza, malestar general, dolor abdominal, otra erupción, náuseas, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio inferior, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, artralgia, prurito.

La neumonitis se ha notificado raramente ($< 1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

Se han producido convulsiones febriles raramente ($< 0,1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka/Merck) refrigerada ($n = 635$) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka/Merck) ($n = 323$) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones. El dolor / sensibilidad / molestia y el eritema fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por $\geq 10\%$ de los sujetos, independientemente de la causalidad) reportados en orden decreciente de frecuencia fueron los siguientes: fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) oral, infección de tracto respiratorio superior; otitis media; tos; rinorrea e irritabilidad. Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25,4% posterior a la segunda dosis y 21,7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66,3%) que tras la primera dosis (85,8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos en los que participaron aproximadamente 1.600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8$ °C (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hematológico y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés para idiopathic thrombocytopenic purpura), linfadenopatía

·
Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.
Piel: Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch-Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Nuevas interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®. Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M-M-R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), toxoides diftérico y tetánico, y vacuna contra pertussis adsorbida y vacuna combinada conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado contra Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B (Recombinante). Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M-M-R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de poliovirus).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación / grupo etario:

Para administración subcutánea.

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente y la vacuna se deben almacenar a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia.

No congele la vacuna reconstituida.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación.

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales o erupciones (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% que experimentó la Reacción	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) Oral	8.824	14,7%	0 - 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / molestia, inflamación y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8.913	19,3%	0 - 2
Erupción tipo Varicela (sitio de inyección) Mediana del número de lesiones	8.913	3,4% 2	8 - 19
Erupción tipo Varicela (generalizada) Mediana del Número de lesiones	8.913	3,8% 5	5 - 26

Además, los eventos adversos reportados más frecuentemente ($\geq 1\%$) se enumeran en orden decreciente de frecuencia, independientemente de la causalidad: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad, fatiga, alteración del sueño, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, dolor de cabeza, malestar general, dolor abdominal, otra erupción, náuseas, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio inferior, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, artralgia, prurito.

La neumonitis se ha notificado raramente ($<1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

Se han producido convulsiones febriles raramente ($<0,1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka/Merck) refrigerada (n = 635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka/Merck) (n = 323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones. El dolor / sensibilidad / molestia y el eritema fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por $\geq 10\%$ de los sujetos, independientemente de la causalidad) reportados en orden decreciente de frecuencia fueron los siguientes: fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) oral, infección de tracto respiratorio superior; otitis media; tos; rinorrea e irritabilidad. Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25,4% posterior a la segunda dosis y 21,7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66,3%) que tras la primera dosis (85,8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos en los que participaron aproximadamente 1.600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema Hematológico y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés para idiopathic thrombocytopenic purpura), linfadenopatía

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch-Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Nuevas interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®. Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reyé después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M-M-R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), toxoides diftérico y tetánico, y vacuna contra pertussis adsorbida y vacuna combinada conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado contra Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B (Recombinante). Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con M-M-R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de poliovirus).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión 022022 revisada en Abril 2022 allegados mediante radicado 20221075293.

3.5.4 IMFINZI 50mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20221076228
Fecha : 3/05/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada ml contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1? 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Doc. ID-003822104 v 10.0. allegado mediante radicado 20221076228
- Información para prescribir Clave 1-2022 allegado mediante radicado 20221076228

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido una reducción progresiva
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - ≤5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - ≤3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatitis inmunomediada con afectación tumoral del hígado y AST o ALT > ULN al valor inicial	AST o ALT > 1 - ≤ 3 x ULN en el valor al inicio e incrementa a > 5 - ≤ 10 x ULN o AST o ALT > 3 - ≤ 5 x ULN en el valor al inicio e incrementa a > 8 - ≤ 10 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva.
	AST o ALT incrementa a >10 x ULN o bilirrubina total aumenta a > 3 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
	Perforación intestinal de cualquier grado	Interrumpir de forma permanente	Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha de perforación intestinal
Hipertiroidismo inmunomediado, tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Hipotiroidismo inmunomediado	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediadas	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva ^d
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad
Miastenia gravis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 o 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Encefalitis	Grado 3-4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva.
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^e	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

- Crterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- Tras la mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.
- Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
- Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.
- Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a \leq Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- Incluye trombocitopenia inmune y pancreatitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe descontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de descontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal Inmunomediada

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de cortico in etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Miocarditis inmunomediada

Se produjo miocarditis inmunomediada, que puede ser mortal, en pacientes que recibieron IMFINZI®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis inmunomediada.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido una reducción progresiva
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - ≤5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - ≤3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatitis inmunomediada con afectación tumoral del hígado y AST o ALT > ULN al valor inicial	AST o ALT > 1 - ≤ 3 x ULN en el valor al inicio e incrementa a > 5 - ≤ 10 x ULN o AST o ALT > 3 - ≤ 5 x ULN en el valor al inicio e incrementa a > 8 - ≤ 10 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva.
	AST o ALT incrementa a >10 x ULN o bilirrubina total aumenta a > 3 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
	Perforación intestinal de cualquier grado	Interrumpir de forma permanente	Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha de perforación intestinal
Hipertiroidismo inmunomediado, tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Hipotiroidismo inmunomediado	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediadas	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva ^d
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad
Miastenia gravis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 3 o 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Encefalitis	Grado 3-4	Descontinuar permanentemente	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva.
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^e	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de una reducción progresiva
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

- Crterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- Tras la mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.
- Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
- Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.
- Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a \leq Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- Incluye trombocitopenia inmune y pancreatitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal Inmunomediada

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de cortico in etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Miocarditis inmunomediada

Se produjo miocarditis inmunomediada, que puede ser mortal, en pacientes que recibieron IMFINZI®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis inmunomediada.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc. ID-003822104 v 10.0. y la información para prescribir Clave 1-2022 allegados mediante radicado 20221076228.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20201187617 / 20211193415
Fecha : 23/09/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 200 unidades de Toxina Botulinica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

BOTOX® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar BOTOX®. Debe evitarse la inyección de BOTOX® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con BOTOX® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de BOTOX® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar BOTOX® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia medica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar BOTOX® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de BOTOX®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para BOTOX® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con BOTOX®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de BOTOX®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con BOTOX®.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con BOTOX® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BOTOX® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de BOTOX® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de BOTOX®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BOTOX® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que BOTOX® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con BOTOX® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que BOTOX® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con BOTOX® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.

Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo. No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída. *

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmio.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

Dosificación y Grupo etario:

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

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 toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmio, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmos 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 blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: 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 BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio 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 Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

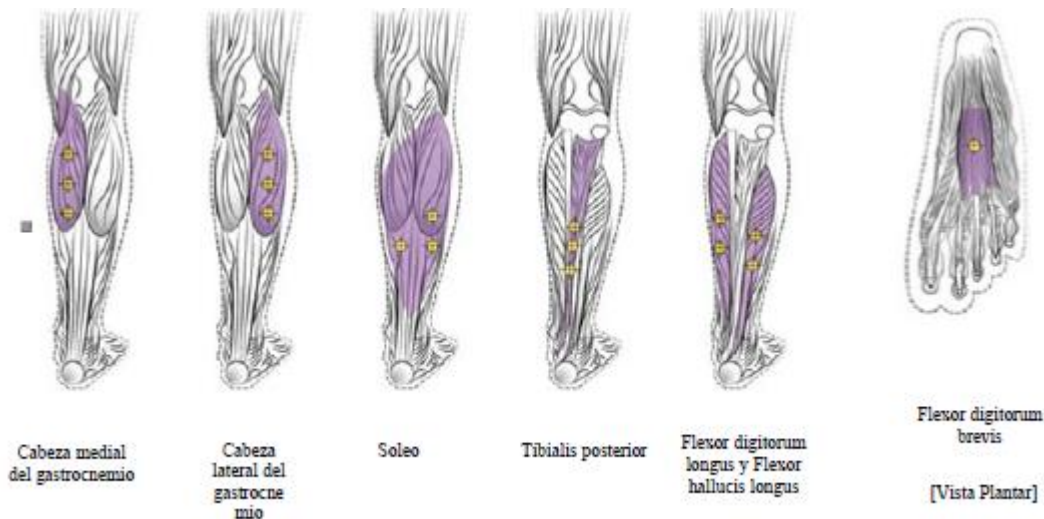
Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios 75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás e la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

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 descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® 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 adicionando 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 BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

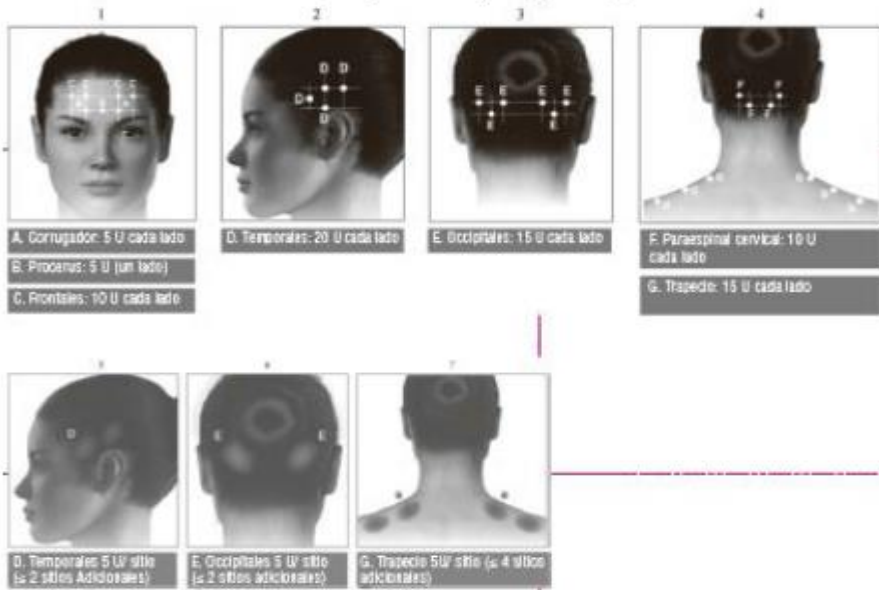
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada
	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM*)
Corrugador ^a	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^c	30 unidades (8 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^d	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^e	20 unidades (4 sitios)

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trapezio ^a	30 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^aCada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^bDosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;

- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

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. 2021009348 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.6.12 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.12., 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:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada vial contiene 200 unidades de Toxina Botulinica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

Oftalmología:

- **Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía**
- **Estrabismo**
- **Distonía focal**

Neurología:

- **Parálisis cerebral**
- **Tremor**
- **Espasticidad**
- **Distonías**
- **Mioclonías**
- **Espasmo hemifacial**
- **Cefalea tensional**
- **Torticollis espasmódica.**

Urología:

- **Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.**

Otorrinolaringología:

- **Temblor palatal esencial**
- **Disfonía espasmódica.**

Dermatología:

- **Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar**
- **Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales**

Traumatología/Ortopedia:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.**

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

BOTOX® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- **Pacientes con infección aguda del tracto urinario.**
- **Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).**

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar BOTOX®. Debe evitarse la inyección de BOTOX® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con BOTOX® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de BOTOX® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar BOTOX® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia medica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar BOTOX® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de BOTOX®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para BOTOX® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con BOTOX®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de BOTOX®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con BOTOX®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con BOTOX® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

BOTOX® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de BOTOX® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de BOTOX®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

BOTOX® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que BOTOX® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con BOTOX® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que BOTOX® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con BOTOX® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.

Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Disfonía. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: **Hiperhidrosis axilar primaria:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. **Nota:** Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

**Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:
Vejiga Hiperactiva:**

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

***PVR elevado no requiere cateterización**

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo. No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común:

Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída. *

***Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea: Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasisiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

Dosificación y Grupo etario:

General

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

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 toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: 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 BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):



Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

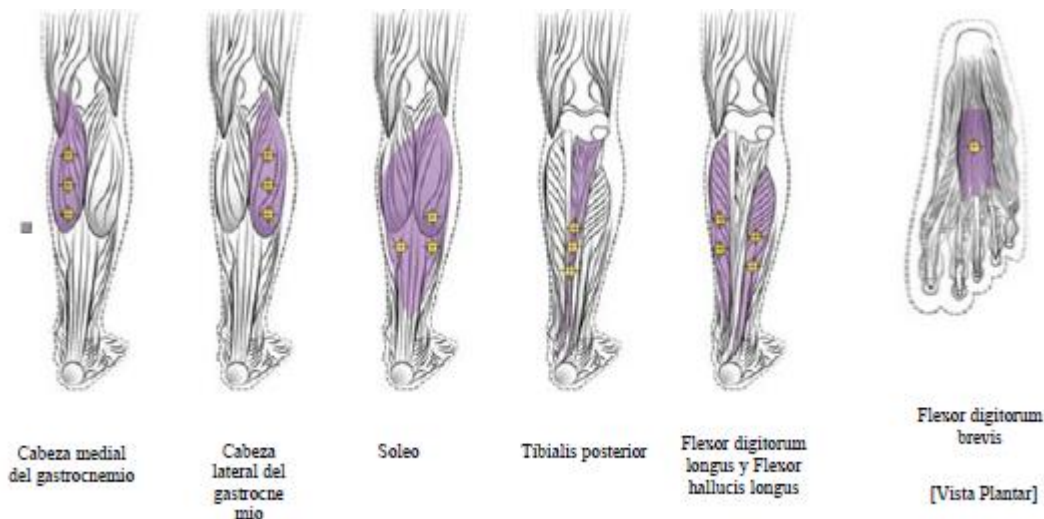
Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Acta No. 14 de 2022 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios 75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroideos y cricoides, 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 tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás e la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el 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 BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® 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 adicionando 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 BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

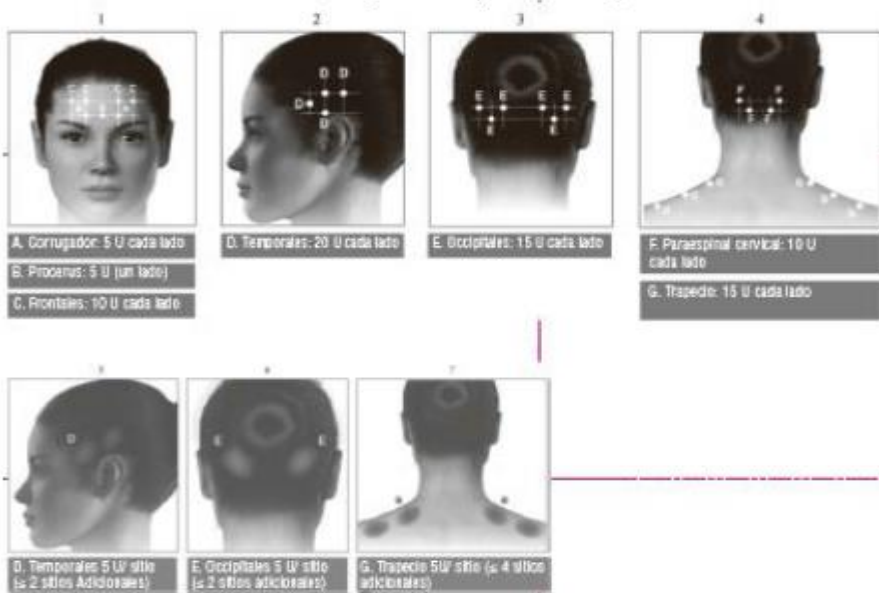


Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada
	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^a	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^a	30 unidades (8 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^a	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^a	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^a	30 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^aCada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^bDosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10 y 19.18.0.0.N150

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 8.3 del producto Botox se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2. Ig VENA 2,5 g/50 ml

Expediente : 19945795
Radicado : 20201159693 / 20211200924

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 1/10/2021
Interesado : Kedrion S.P.A

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Agentes transmisibles: 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.

Seguridad viral

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

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.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IVIg. 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.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo, los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

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.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de 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.

Ig VENA contiene maltosa y sodio

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ig VENA contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz.

Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig VENA o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas

Debilidad generalizada, fatiga, fiebre

Dolor muscular

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa

Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos

Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal

Estado de confusión

Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad

Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón

Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez

Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos

Vómito, diarrea, dolor abdominal

Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva

Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética

Falla renal repentina

Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general

Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

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.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

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.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíнемia 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.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo, los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-dihidrorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba de glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

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.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de 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.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Ig VENA es para niños y adultos

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe basar en el peso corporal estándar fisiológico. Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

•Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas. La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas. Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

•Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

•Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

•Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

•Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

•Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos. Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 – 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente

Poblaciones especiales:

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (>64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.8 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010201 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante Radicado No. 20211193415

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/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.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Agentes transmisibles: 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.

Seguridad viral

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IVIg. 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.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo, los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

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.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de 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.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ig VENA contiene maltosa y sodio

Ig VENA contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz.

Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig VENA o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia**

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa

Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos

Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal

Estado de confusión

Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad

Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón

Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez

Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos

Vómito, diarrea, dolor abdominal

Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva

Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética

Falla renal repentina

Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general

Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

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.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

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.

Vacunas de virus atenuados

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo, los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

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.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de 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.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación: Ig VENA es para niños y adultos

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico. Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

•Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas. La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas. Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

•Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

•Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

•Síndrome de Guillain Barré:

•0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Enfermedad de Kawasaki:

•Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

•Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos. Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento.

Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento.

Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 – 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente

Poblaciones especiales:

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (>64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.8 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20211193415.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.3 del producto Ig Vena 2,5G / 50ML se considera que:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, se aclara que en caso de que el titular requiera someter una actualización del PGR, debe considerar la Resolución 213 del 15 de febrero de 2022.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.3. KOVALTRY® 500 UI

Expediente : 20109293
Radicado : 20221025223
Fecha : 3/02/2022
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada vial contiene 500UI de Factor VIII recombinante (rFVIII).

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

Kovaltry no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Hipersensibilidad a proteínas de ratón o hámster. Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náusea durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y tratamiento para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato. En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter

Pueden presentarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastorno cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 236 (193 PTP, 43 PUP/MTP) pacientes constituyeron la población de seguridad combinada en los tres estudios de fase III, en pacientes previamente tratados (PTP), pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP); estudios LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids.

La mediana del tiempo que la población de seguridad combinada permaneció en el estudio fue de 558 días (intervalo de 14 a 2436 días), con una mediana de 183 días de exposición (DE) (intervalo de 1 a 1230 DE). La mayoría de los pacientes (n= 201 de 236; 85.2%) acumularon ≥ 100 DE.

El número total de días de exposición para todos los tratamientos (profilaxis, tratamiento a demanda, manejo perioperatorio, estudios farmacocinéticos (FC) e Inducción de Tolerancia Inmune (ITI) fue de 65029 DE, de los cuales 59585 DE fueron para tratamiento profiláctico.

Los pacientes que recibieron Kovaltry para el manejo perioperatorio (n=5) con un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas de duración y los que recibieron dosis únicas de Kovaltry para estudios de FC (n=6) fueron excluidos del análisis de seguridad combinado.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en la población combinada fueron pirexia (9.3%), cefalea (8.5 %) y erupción cutánea (5.5 %). La reacción adversa más frecuentemente informada en PUP/MTP fue la inhibición del FVIII.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación observa la clasificación por órganos y sistemas (System organ classification, SOC y el nivel de término preferente) del Diccionario médico para las actividades reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clasificación por órganos y sistemas (SOC) y el nivel de término preferente) del Diccionario médico para las actividades reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes), muy raras ($< 1/10,000$ pacientes).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estándar del MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias (para todos los grupos etarios)		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Pirexia, Reacciones en el sitio de la inyección *	Molestia torácica
Trastornos del sistema inmunológico	Inhibidor del FVIII PUP/MTP ^a		Hipersensibilidad Inhibidor del FVIII PTP ^b
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea**, urticaria	Dermatitis alérgica
Trastornos vasculares			Rubefacción

*incluye extravasación y hematoma en el sitio de la inyección, y dolor, prurito e inflamación en el sitio de la infusión

** incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular

^a Inhibidor del FVIII en PUP/MTP consiste en términos preferidos del anticuerpo anti-factor VIII positivo (N=22) y Factor VIII (N=1); análisis de inhibidores basado en 42/43 pacientes PUP/MTP en LEOPOLD Kids Parte B, un paciente no fue evaluado para el análisis de inhibidores y por lo tanto fue excluido (véase 4.8.3 [Descripción de reacciones adversas específicas- Inmunogenicidad](#)).

^b Inhibidor del FVIII en PTP basado en N=193 pacientes de los estudios de fase III combinados en pacientes tratados previamente (PTP); LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids Parte A

Descripción de reacciones adversas específicas

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP) y en PUP/MTP.

Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adultos con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥ 50 DE, se produjo un caso de inhibidor transitorio de título bajo (título máximo: 1.0 UB/mL) simultáneo a una infección aguda y resultado positivo para anticuerpos anticardiolipina IgG en un PTP de 13 años de edad después de 549 DE. La recuperación del Factor VIII fue normal (2.7 UI/dL por UI/kg).

En el ensayo clínico que inscribió pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP) (definidos como aquellos que han tenido hasta ≤ 3 DE a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción), se detectaron inhibidores de factor VIII en 23 de 42 pacientes con una mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DE en el momento de la primera prueba positiva de inhibidores. De estos, 6 pacientes tenían inhibidores de título bajo (≤ 5.0 UB) y 17 pacientes tenían inhibidores de título alto (> 5.0 UB). En los pacientes que desarrollaron inhibidores de título alto, se detectaron mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores en 12 de 14 pacientes cuyos datos de mutación del FVIII estaban disponibles.

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros medicamentos.

Vía de administración: Administración intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Posología

La posología y duración del tratamiento de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad de la hemorragia, título de inhibidores y concentración de factor VIII que se desea).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un inhibidor, la dosis

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

Tratamiento a demanda

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dL) × reciprocidad de la recuperación observada.

<Use el cálculo anterior. Además, puede usar el enunciado general de la tabla a continuación para ver instrucciones adicionales sobre cómo calcular las dosis según la gravedad de la hemorragia.>

La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

<Use la recomendación posológica general o la siguiente>

En el caso de los pacientes con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales.

En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas para los adultos.

Condición de venta: uso institucional

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

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir e inserto CCDS V5.0_Sept de 2021 allegados mediante radicado 20221025223

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que en el apartado de advertencias el texto “trastorno cardiovascular: Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII”, sea cambiado por el siguiente: “Trastornos cardiovasculares: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular”.

En cuanto a Calidad, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada revisada la versión 3.0 del PGR del producto KOVALTRY, se requiere: allegar en idioma español los formatos de seguimiento mencionados en las medidas de minimización de riesgos ya que en el documento no se encontraron los anexos 4.1 y 4.2 del documento en cuestión.

3.6.4. SOLIRIS ® 300 MG SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 20211038861/ 20221054997 / 20221064608
Fecha : 20/04/2022
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

-Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

-Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

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

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

-con infección por Neisseria meningitidis no resuelta;
-que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

- Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (Neisseria meningitidis). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información).

- Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a Neisseria y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de Neisseria (diferentes de Neisseria meningitidis), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

- Reacciones asociadas a la infusión

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

- Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN y SHUa, se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes contra infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

- Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

- Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa que reciben Soliris deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño del clon de HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o menos; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticosteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

-- Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) grave en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones de MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fueradel régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT grave ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas de apoyo específicas de los órganos, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o anticoagulación.

- Material educativo

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris® debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe explicar al paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris® y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

- Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaríngeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Prueba Coombs positiva ^c

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la infusión	
--	--	--	---	--

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002).
MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris.

Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca*/subflava y *Neisseria* spp sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en 3 % de los pacientes con SHUa y en 2 % de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años)

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

Posología

- Pacientes adultos

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 \pm 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

- Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales	600 mg la 3ª semana; después
	x 2	600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/IP/PFC (plasmaféresis o infusión de plasma, o infusión de plasma fresco congelado):



Tipo de intervención plasmática	Última dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o infusión de plasma	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento crónico con Soliris, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

- Población de edad avanzada

Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. Soliris solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia.

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. 2022000392 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión CCDS v10.1 allegado mediante radicado No. 20211038861
- Información para Prescribir versión CCDS v10.1 allegado mediante radicado No. 20211038861

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada mL contiene 10 mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

-Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

-Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

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

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

-con infección por Neisseria meningitidis no resuelta;

-que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

- Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (Neisseria meningitidis). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información).

- Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a Neisseria y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de Neisseria (diferentes de Neisseria meningitidis), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

- Reacciones asociadas a la infusión

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

- Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

- Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN y SHUa, se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes contra infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

- Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

- Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa que reciben Soliris deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño del clon de HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o menos; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticosteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

-- Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) grave en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones de MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT grave ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas de apoyo específicas de los órganos, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o anticoagulación.

- Material educativo

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris® debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe explicar al paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris® y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

- Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de ecilizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaringeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamyltransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Prueba Coombs positiva ^c

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la infusión	
---	--	--	--	--

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002).
MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris.

Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria spp* sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en 3 % de los pacientes con SHUa y en 2 % de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años)

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitor de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

Posología

- Pacientes adultos

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 \pm 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 \pm 2 días (ver sección 5.1).

- Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/IP/PFC (plasmaféresis o infusión de plasma, o infusión de plasma fresco congelado):



Tipo de intervención plasmática	Última dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o infusión de plasma	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco o congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento crónico con Soliris, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

- Población de edad avanzada

Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. Soliris solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v10.1 y la información para prescribir versión CCDS v10.1 allegados mediante radicado No. 20211038861.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto SOLIRIS se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5. IMMUNINE ® 600 U.I. CONCENTRADO DE FACTOR IX

Expediente : 19913650
Radicado : 20221070793
Fecha : 27/04/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene Factor IX de coagulación Humana 600 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

IMMUNINE es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes immunine; coagulación intravascular diseminada (coagulación intravascular diseminada (CID) y/o hiperfibrinólisis. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, IMMUNINE debe ser usado únicamente en caso de hemorragias que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias:

No use IMMUNINE si usted es hipersensible (alérgico) al factor ix de coagulación humano o a cualquier otro ingrediente de IMMUNINE. Si existe riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) o hiperfibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (cid) es una condición que amenaza la vida, en. La cual ocurre una excesiva coagulación de la sangre y una pronunciada formación de coágulos en los vasos sanguíneos, generando subsecuentemente el consumo de los factores de coagulación en todo el cuerpo. La hiperfibrinólisis se presenta cuando la coagulación es reducida debido a la degradación de la fibrina, una sustancia importante para la coagulación. Si se ti en e conocimiento de alergia a la heparina o historial de trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina, es un descenso anormal en el número de células sanguíneas involucradas en la formación del coágulo sanguíneo, el.cual es causado por la administración de heparina. Pacientes con trombosis o con factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria, enfermedades hepáticas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes en periodos post-operatorios y neonatos. Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, IMMUNINE debe ser usado solamente en caso de hemorragias que amenacen la vida. Si usted olvida usar IMMUNINE, no administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada; administre de inmediato la dosis olvidada y continúe en los intervalos regulares, siguiendo las indicaciones de su médico. No se han reportado síntomas debido a una sobredosis con factor IX. Cualquier pregunta adicional sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con IMMUNINE.

El producto contiene trazas de proteínas humanas además del factor IX.

Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se les debe recomendar a los pacientes que dejen inmediatamente de utilizar el producto y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores de los signos inicial es de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria local, urticaria generalizada, opresión del pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. En caso de shock, se deben aplicar las medidas estándar actualmente válidas para su tratamiento. Inhibidores

Tras el tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, debe monitorizarse a los pacientes frente al desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (UB) mediante un test biológico adecuado.

Si los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados no se logran, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, se debe de realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor IX. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor IX puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe estar controlado por médicos con

experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia y, por tanto, se debe contactar con un centro especializado en hemofilia.

En la bibliografía existen notificaciones que muestran una correlación entre la existencia de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, en los pacientes que hayan padecido reacciones alérgicas debe evaluarse la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar un mayor riesgo de reacción anafiláctica si se les vuelve a administrar factor IX en el futuro.

Dado el riesgo de reacciones alérgicas con productos de factor IX, la administración inicial de factor IX debe realizarse, a juicio del médico encargado del tratamiento, bajo observación médica en la que puedan proporcionarse los cuidados médicos adecuados frente a las reacciones alérgicas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tromboembolismo, CID, fibrinólisis

Dado que el uso de concentrados de complejo de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor con preparados de poca pureza, el uso de productos que contienen factor IX, puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

Dado el riesgo potencial de complicaciones trombóticas, al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, trombofilia, estados de hipercoagulabilidad, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio, post-cirugía, prematuros o recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID, se debe iniciar una vigilancia clínica frente a signos trombóticos iniciales y de coagulopatía de consumo, mediante ensayos biológicos adecuados. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con IMMUNINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

En pacientes con sospecha de DIC, la terapia de sustitución con IMMUNINE se debe interrumpir inmediatamente.

Seguridad viral. Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estandar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C y para el virus no envuelto de la hepatitis A.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmune está deprimido o en pacientes que tiene algún tipo de anemia (por ejemplo, anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

En pacientes que reciben de forma regular o repetida concentrados de factor IX obtenidos de plasma humano, debe considerarse su posible vacunación frente a la hepatitis A y B

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, IMMUNINE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Si alguno de los efectos adversos se hace grave o si usted nota cualquier efecto adverso no listado en este inserto, por favor comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy común: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
Común: puede afectar a 1 de cada 10 personas

Poco común: puede afectar a 1 de cada 100 personas
Raras: puede afectar a 1 de cada 1000 personas

Muy rara: puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los siguientes eventos adversos se observaron a partir de estudios clínicos, al igual que en el marco de monitoreo, tras la introducción en el mercado

Efectos adversos con frecuencia poco común

- irritación de la garganta y dolor de garganta y tos (seca)
- erupción cutánea y picor (prurito)
- fiebre (pirexia)

Base de Datos, clasificación de órganos del sistema MEDRA	Reacción adversa
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Desarrollo de inhibidores
	Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Reacción alérgica
	Reacción anafiláctica
	Angioedema
	Urticaria localizada ocurrida con inhibidores

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



GICO	Enfermedad del Plasma
	Reacción de hipersensibilidad
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Dolor de Cabeza
	Inquietud cansancio
	Hormigueo
TRASTORNOS CARDIACOS	Infarto de miocardio
	Taquicardia
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión
	Episodios tromboembólicos
	Embolia pulmonar
	Trombosis venosa
	Enrojecimiento
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, DEL TÓRAX Y DEL MEDIASTINO	Sibilancias
	Disnea
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Nauseas
	Vómito
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	
	Urticaria
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Síndrome nefrótico
	Escalofríos

El siguiente evento adverso ha sido observado con productos de la misma categoría:
Sensación anormal o reducida (Parestesia)

En caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.

Interacciones:

No se conocen interacciones de IMMUNINE con otros medicamentos

Vía de administración: intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosis para la profilaxis de sangrados.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si usted usa IMMUNINE para prevenir hemorragias (profilaxis), la dosis usual está entre 20-40 UI (UI = Unidad Internacional) de Factor IX por Kg de peso corporal en un intervalo de 3 a 4 días. En algunos casos se pueden requerir intervalos de dosis más cortos o de dosis más altas, especialmente en pacientes jóvenes.,

Dosis para tratamiento de sangrados

Si usted usa IMMUNINE para el tratamiento de hemorragias, su médico calculará la dosis apropiada para usted, usando la siguiente fórmula

Mayores de 12 años

UI Requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de Factor IX (% normal o UI/dl) x 1.1

Uso

No, existe información suficiente para el uso de IMMUNINE en niños menores de 6 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 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. 20221070793

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado corregir en el formato que se trata de un derivado de plasma y no de ARN recombinante

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), la Sala considera que, una vez revisada la versión 3.0 para el producto Immunine, se solicita allegar PSUR/PBRER vigente.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.6. MENVEO®

Expediente : 20018959
Radicado : 20221071543
Fecha : 27/04/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna reconstituida (vial + vial) contiene:

- Oligosacarido Meningococico grupo A 10 µg conjugado con proteína CRM197deCorynebacterium diphtheriae 16.7 a 33.3 µg.
- Oligosacarido meningococico grupo C 5 µg conjugado con proteína CRM197deCorynebacterium diphtheriae 7.1 a 12.5 µg.
- Oligosacarido meningocócico grupo W-135 5 µg conjugado con proteína CRM197deCorynebacterium diphtheriae 3.3 a 8.3 µg.
- Oligosacarido meningococico grupo Y 5µgconjugado con proteína CRM197deCorynebacterium diphtheriae 5.6 a10.0 µg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Menveo está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de la Neisseria meningitidis.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) (ver fórmula cualicuantitativa y excipientes).

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Menveo debe posponerse en individuos que sufren de una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No administrar la vacuna por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de N. meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos. Individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica pueden no lograr una respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis, incluso después de la vacunación con Menveo.

Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que estén recibiendo terapia anticoagulante, debido al riesgo de hematoma. La relación riesgo-beneficio para las personas en riesgo de hematoma después de una inyección intramuscular debe ser evaluada por profesionales de la salud.

Síndrome de Guillain-Barre (GBS):

Se ha informado que el síndrome de Guillain-Barre (GBS) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar Menveo a sujetos con un historial conocido de Síndrome de Guillain-Barre debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que Menveo no tiene efectos en la fertilidad femenina. Los efectos sobre la fertilidad masculina no se han evaluado en estudios con animales.

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios en animales con Menveo no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Información no clínica).

Menveo debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de Menveo sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara	$< 1/10.000$

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina.

Serie primaria de tres dosis

La seguridad de Menveo se evaluó en 476 infantes que completaron una serie infantil de 3 dosis, incluidos 297 que recibieron dosis a los 2, 6 y 12 meses y 179 que recibieron dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 2180 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en cuatro estudios aleatorizados que se enfocaron

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

Esquema de una dosis

En tres estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 537 sujetos.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales: Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm)

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre 38°C

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Adolescentes y adultos de 11 a 65 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos, está basada en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad).

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy frecuente: mialgia

Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm), malestar

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm), fiebre 38°C, escalofríos

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Datos post-comercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Linfadenopatía local

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio

Trastornos oculares

Ptosis del párpado

Trastornos del oído y del laberinto

Audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Afecciones bullosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia

Exámenes complementarios

Alanina aminotransferasa elevada

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento

Caída, lesión en la cabeza

Interacciones:

Menveo se puede administrar concomitantemente con la vacuna meningocócica del grupo B (Bexsero).

Niños de 2 a 23 meses de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: difteria, pertussis acelular, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, vacunas neumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente (PCV7 y PCV13), rotavirus pentavalente y sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina en ensayos clínicos.

No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción de los serotipos 6B y 19A después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

Niños entre 2 y 10 años de edad

La seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo no han sido evaluadas.

Adolescentes de 11 a 18 años de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente del virus de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH).

No existe evidencia de mayor reactogenicidad, cambio en el perfil de seguridad o impacto en la respuesta de anticuerpos de las vacunas tras la administración conjunta en ensayos clínicos. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Adultos

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa y rabia.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas cuando fueron coadministradas con Menveo en ensayos clínicos y no hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Si se debe administrar Menveo al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

Niños de 2 a 23 meses de edad			Niños desde los 2 hasta los 10 años de edad	Adolescentes (desde los 11 años de edad) y adultos
En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad		Lactantes y niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad		
Esquema de 4 dosis	Esquema de 3 dosis	Esquema de 2 dosis	1 dosis única	1 dosis única
<ul style="list-style-type: none"> - 3 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses entre cada dosis - 4ª dosis durante el segundo año de vida (12-16 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1ª dosis a partir de los 2 meses de edad. - 2ª dosis 2 meses después de la 1ª dosis - 3ª dosis tan pronto como sea posible durante el segundo año de vida. 	<p>2 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses. La segunda dosis se administrará durante el segundo año de vida.</p>		

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Población de edad avanzada

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad. Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Modo de administración

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Menveo se debe administrar como una inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Para instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver Instrucciones para su uso y manejo.

Instrucciones para su uso y manejo

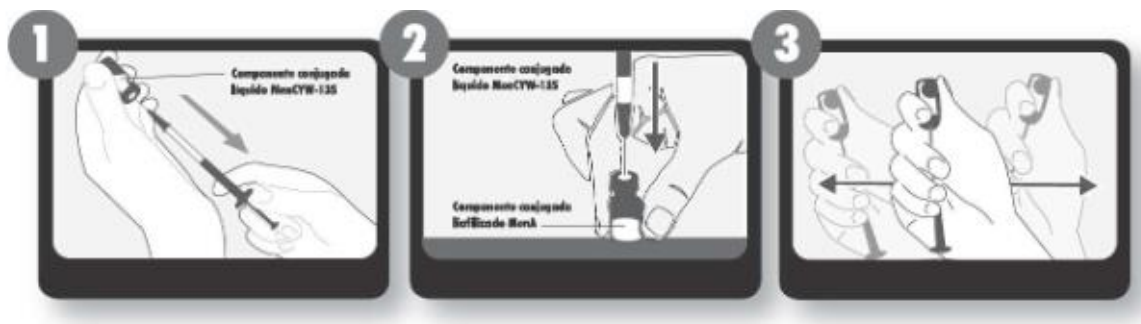
Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.



Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para Prescribir Versión GDS 010 de 29 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20221071543
- Inserto Versión GDS 010 de 29 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20221071543

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.7. EPIPROT®

Expediente : 20022626
Radicado : 20221071560
Fecha : 27/04/2022
Interesado : Praxis Pharmaceutical Colombia LTDA.

Composición: Cada vial contiene Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante FCE-HR 75 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Coadyuvante en procesos de regeneración epidérmica en úlceras de la piel, úlceras de origen vascular y úlcera de pie diabético en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner con un área superior a 1 cm²

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, puede producir ardor intenso en el sitio de aplicación que tiende a desaparecer, prurito, temblor, escalofrío, reacción inflamatoria localizada. Úsese solamente en el manejo de heridas limpias, previo manejo de cualquier proceso infeccioso localizado. Epiprot® se encuentra contraindicado en: Pacientes con eventos cardiovasculares agudos como infarto agudo de miocardio, angina de pecho severa, accidente cerebrovascular agudo o isquemia transitoria o eventos tromboembólicos en los meses previos.

Pacientes con eventos cardiovasculares agudos como: infarto agudo de miocardio, angina de pecho severa, accidente cerebrovascular agudo o isquemia transitoria o eventos tromboembólicos en los dos meses previos.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa (NYHA III y IV), bloqueo aurículo-ventricular severo (Grado III) y fibrilación auricular con ritmo descontrolado.

Pacientes con historia personal o sospecha de enfermedades malignas pacientes con coma o cetoacidosis diabéticos.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

La administración de productos biológicos debe ser cuidadosa y tomar las medidas necesarias en caso de eventos inesperados. Antes de usar Epiprot® se deben tratar condiciones coexistentes, tales como: infección y osteomielitis.

En los pacientes con isquemia severa por macroangiopatía periférica se debe realizar algún procedimiento de reperfusión del miembro afectado.

Se desconoce si Epiprot® pasa a la leche materna. No se recomienda su uso en las madres lactantes. Hasta el momento no se dispone de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas y pacientes pediátricos, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales de eventos cardiovasculares agudos tales como: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia transitoria o tromboembolismo; así como en pacientes con enfermedad valvular clínicamente relevante (I.E. válvulas aórticas calcificadas), hipertensión arterial severa e historia de trombosis venosa.

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal con creatinina mayor de 200 mcg/L, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

Se debe realizar un tratamiento precoz y adecuado de la infección de la lesión previa al

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



uso de Epiprot®.

Advertencias:

El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como de experiencia suficiente en el tratamiento de pie diabético. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. Las soluciones diluidas Epiprot t® deben administrarse inmediatamente después de su preparación.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos clínicos más frecuentes reportados en el uso de Epiprot® son la infección local, el ardor y el dolor en el sitio de aplicación. Se asocia además a la aparición de escalofríos, temblores y fiebre.

Interacciones:

No se conoce si Epiprot® interacciona con otros medicamentos de uso tópico, es por ello que se recomienda no aplicarlo con otros productos tópicos.

Vía de administración: Intralesional (LE)
Parenteral (PT)

Dosificación y Grupo etario:

EPIPROT® debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético dado por desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la sepsis de la úlcera previo al uso de EPIPROT®. En las lesiones sospechosas de malignidad se debe realizar una biopsia para excluir la existencia de una neoplasia, previo al uso de EPIPROT®.

EPIPROT® se administrará a razón de 75 mcg diluido en 5 mL de agua para inyección, 3 veces por semana por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de esta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento.

Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm².

Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1½" o 24Gx¾". Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la sepsis de un sitio a otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio.

Si después de tres semanas de tratamiento continuado no existe formación de tejido de granulación útil en el lecho de la úlcera, se debe evaluar el tratamiento y valorar otros factores que puedan dificultar la cicatrización, entre ellos la osteomielitis, la infección local y el descontrol metabólico.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegar el PSUR/PBRER.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), la Sala considera que una vez revisado el PGR versión 1,0 para el producto Epiprot se requiere: Allegar el Informe periódico de seguridad del producto.

3.6.8. PRAXBIND®

Expediente : 20102557
Radicado : 20221058828 / 20221063385/20221072271
Fecha : 28/04/2022
Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse el tratamiento apropiado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción y de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC_{0-24h}) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50- ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/mi 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercuta sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

Pacientes geriátricos/sexo/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética población al, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind® en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I.

No se han identificado reacciones adversas.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Praxbind® y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de su unión al dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.

Las investigaciones preclínicas no han indicado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del dabigatrán

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g. Dos viales de 50 ml (2 x 2,5 g) conforman una dosis completa.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

Reanudación del tratamiento antitrombótico

El tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otro tratamiento antitrombótico (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

La ausencia de un tratamiento antitrombótico expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto 2018 MAY29_V03 allegado mediante radicado No. 20221058828
- Información para prescribir V_03 de 29 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20221058828

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.9. EMOCLLOT 1000 U.I.

Expediente : 64092
Radicado : 20221073100
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Kedrion de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación del plasma humano: 100UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico. En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Eventos cardiovasculares

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Niños

No están disponibles datos específicos para población pediátrica

Reacciones adversas:

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables, aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:

Otros medicamentos y EMOCLLOT

Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica. No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

Profilaxis

Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal.

125 niños menores de 6 años sin inhibidores, sin exposición previa o con una exposición mínima al FVIII, han sido tratados con FVIII derivado del plasma en el marco de un estudio controlado y aleatorio (SIPPET), cuyo objetivo es evaluar la incidencia de inhibidores entre los pacientes tratados con factor VIII derivado del plasma o recombinante. 61 pacientes de los 125 mencionados han sido tratados con EMOCLOT según un régimen de profilaxis o a

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



petición. En concreto, 34 pacientes de 61 recibieron un tratamiento a demanda, 5 profilaxis estándar (3 infusiones/semana), 15 profilaxis modificada (2 infusiones/semana) y 7 combinaciones diferentes de regímenes de tratamiento.

Un análisis post hoc, destinado a evaluar la tasa de sangrado anualizada (ABR) sólo en pacientes tratados con EMOCLOT, registró una ABR de 4.2 (342 episodios) en pacientes que seguían un régimen a demanda, 7.5 (25 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis estándar (para un total de 25 episodios de sangrado registrados en este grupo, 24 ocurrieron en 1 paciente; excluyendo a este paciente del análisis, la TBA disminuyó a 0.24), 5.8 (92 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis modificada y 5.9 (60 episodios) en pacientes tratados con diferentes combinaciones de regímenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20221073100

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 3.1 del PGR para el producto EMOCLOT, se solicita al interesado:

1. Confirmar si el producto EMOCLOT corresponde al producto mencionado en documentación sometida (KEDRION FVIII).
2. De ser así, alinear las preocupaciones de seguridad para el producto en el formato de evaluación farmacológica en la sección correspondiente al Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo con lo reportado en el Documento PGR y en el Informe Periódico de Seguridad allegados, teniendo en cuenta, además, actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgo.
3. Allegar informe de las acciones tomadas por razones de seguridad reportadas en el Informe Periódico de Seguridad PSUR y especificar si alguna de las mismas fue llevada a cabo en Colombia.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.10. XULTOPHY® SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 20221073560
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS

Composición: 1 ml de solución contiene 100 unidades de Insulina degludec y 3.6 mg de Liraglutida.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para inyección.

Indicaciones:

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos, a ambos o a cualquiera de los excipientes listados en Lista de excipientes. Xultophy® no debe ser usado durante el embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Cuando Xultophy® se usa en combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (vea Reacciones adversas) y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Xultophy® o cualquier insulina, no debe ser usado durante episodios de hipoglucemia.

Hiperglucemia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los pacientes deben ser instruidos en la realización de la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Riesgo de tumores de la célula C de la tiroides.

Liraglutida, uno de los componentes de Xultophy®, causó tumores de la célula C de la tiroides dependiendo de la dosis y duración del tratamiento en exposiciones clínicas relevantes en ambos géneros de ratas y ratones. Se desconoce si Liraglutida causa tumores de las células C de la tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC) en humanos. Ya que la relevancia en humanos no puede ser descartada por los estudios clínicos y no clínicos, Xultophy® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®. Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia. Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización
Las reacciones adversas asociadas con Xultophy® enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos, aparatos y sistemas.

Tabla 2 Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa Medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Amiloidosis cutánea

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área de inyección indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

Interacciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones farmacodinámicas

No se han realizado estudios de interacciones con Xultophy®.

Diferentes sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de Xultophy®:

Antidiabéticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los salicilatos, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de Xultophy®:

Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir la necesidad de Xultophy®. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La liraglutida ha demostrado un muy bajo potencial de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con principios activos con baja solubilidad o con un estrecho índice terapéutico como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Xultophy® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén)

Liraglutida no altera la exposición general de paracetamol después de una sola dosis de 1,000 mg. La C_{máx} de paracetamol disminuyó 31% y el t_{máx} promedio se retrasó hasta 15 min. No se requiere ajuste de la dosis con el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no altera la exposición general de atorvastatina en un grado clínicamente relevante después de la administración de una sola dosis de atorvastatina 40 mg. Por lo

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tanto, no se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra liraglutida. La $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina disminuyó 38% y el $t_{m\acute{a}x}$ promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no alteró la exposición general de griseofulvina después de la administración de una sola dosis de griseofulvina 500 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ de griseofulvina aumentó 37% mientras que el $t_{m\acute{a}x}$ promedio no cambió. No se requieren ajustes de la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una sola dosis de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC de 16%; la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó 31%. El tiempo promedio de digoxina a la concentración máxima se retrasó ($t_{m\acute{a}x}$) de 1 h a 1.5 h. No se requiere un ajuste de la dosis de digoxina basados en estos resultados.

Lisinopril

La administración de una sola dosis de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC del lisinopril en un 15%; $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó 27%. El $t_{m\acute{a}x}$ promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril basados en estos resultados.

Anticonceptivos orales

Liraglutida redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una sola dosis de un anticonceptivo oral. La T_{max} fue 1.5 h posterior con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto, se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado por la coadministración de liraglutida.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añada Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese administrado. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde cualquier insulina

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Método de administración

Xultophy® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el sitio de inyección dentro de una misma región con el fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosificación habitual de una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Población pediátrica

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Xultophy® se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cuando se usa Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual.

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 CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20221073560
- IPP versión CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20221073560

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que el interesado ajuste la indicación así:

Xultophy está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio y antidiabéticos orales.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al Plan de gestión de Riesgo, la Sala considera que el interesado debe: Allegar los cuestionarios de seguimiento Anexo 4 mencionados en el plan de farmacovigilancia para los riesgos potenciales importantes, de acuerdo a la información allegada (PSUR periodo PSUR periodo 01/Octubre/2020 al 30/septiembre/2021) se solicita justificar la exclusión de los siguientes riesgos del PGR presentado : Riesgos identificados importantes: desorden gastrointestinal, hipoglicemia, reacciones alérgicas, pancreatitis y cálculos biliares, Riesgos potenciales importantes función renal alterada, perdida de la eficacia por la formación de anticuerpo IDeg, Errores de medicación, cáncer medular de tiroides, Neoplasmas, Cáncer pancreático.

3.6.11. ELAPRASE®

Expediente : 20020363
Radicado : 20211111823 / 20221075311
Fecha : 2/05/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 2 mg de Idursulfasa.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril).

Indicaciones:

Elaprased está indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Declaración Local:

Advertencias: Riesgo de anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de ELAPRASE en algunos pacientes. Por tanto, los servicios de atención médica correspondientes deberán estar inmediatamente disponibles mientras se administra el ELAPRASE. También se han observado reacciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anafilácticas bifásicas después de la administración de ELAPRASE y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes que tienen compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de sufrir una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren más supervisión.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones asociadas con la infusión. Durante los estudios clínicos, las reacciones asociadas con la infusión más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento facial. Las reacciones asociadas con la infusión fueron tratadas o atenuadas reduciendo la velocidad de la infusión, interrumpiendo la infusión, o mediante la administración de medicamentos, como antihistamínicos, antipiréticos, corticosteroides en dosis bajas (prednisona y metilprednisolona) o nebulización con beta-agonistas. Durante los estudios clínicos ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de una reacción a la infusión.

Se debe tener especial precaución cuando se administra una infusión a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, y se les perfundirá en un entorno clínico apropiado. Se deberán tomar precauciones en el manejo y tratamiento de dichos pacientes, limitando o monitorizando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos puede ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas. Se debe considerar una demora en la infusión en los pacientes que presentan una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la infusión, para el caso en el que se produzca una reacción asociada con la infusión.

Reacciones anafilactoides/anafilácticas

En algunos pacientes tratados con Elaprase se han observado reacciones anafilactoides/anafilácticas, que tienen el potencial de poner en peligro la vida en algunos pacientes tratados con Elaprase, hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento. Se han observado síntomas y signos de reacciones anafilactoides/anafilácticas de aparición tardía inclusive hasta 24 horas después de una reacción inicial. Si se produce una reacción anafilactoide/anafiláctica se debe suspender de inmediato la infusión, y se iniciarán el tratamiento y la observación pertinentes. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides/anafilácticas graves o refractarias pueden requerir una monitorización clínica prolongada. Se debe tratar con precaución a los pacientes a los que se les vuelva a administrar Elaprase y que previamente hayan presentado reacciones anafilactoides/anafilácticas; durante las perfusiones se debe contar con personal

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debidamente capacitado y con equipos para resucitación de emergencia (incluyendo epinefrina). La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reintroducción del fármaco, si dicha hipersensibilidad fuera controlable.

Pacientes con genotipo de delección completa/gran reordenamiento

Los pacientes pediátricos con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una probabilidad elevada de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición a Elaprased. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión, y tienden a mostrar una respuesta amortiguada, en términos de disminución en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos, tamaño del hígado y volumen del bazo, en comparación con los pacientes con el genotipo de mutación con cambio de sentido. El manejo de los pacientes deberá decidirse en función del caso individual.

Sodio:

Este medicamento contiene 11.1 mg de sodio por vial, equivalente a 0,6 % de la ingesta diaria máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado en la historia clínica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idursulfasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elaprased durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la idursulfasa se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que idursulfasa se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas macho no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Elaprase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 infusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la infusión durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la infusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria y eritema), pirexia, rubefacción, sibilancias, disnea, cefalea, vómitos dolor abdominal, náuseas, y dolor torácico. La frecuencia de las reacciones asociadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo postcomercialización, con categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos y experiencia postmercado en pacientes tratados con Elaprase

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
				Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo, temblores		
Trastornos cardiacos				
		Cianosis, taquicardia, arritmia,		
Trastornos vasculares				
	Rubefacción	Hipertensión, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Sibilancia, disnea	Hipoxia, broncoespasmo, tos	Taquipnea,	
Trastornos gastrointestinales				
	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos	Lengua hinchada, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Urticaria, prurito, entema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Pirexia, dolor torácico	Hinchazón en la zona de infusión, edema facial, edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
	Reacción asociada a una infusión			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la infusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la infusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las infusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron extrasístoles ventriculares y embolia pulmonar durante el estudio.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes postcomercialización.

Los pacientes con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad

En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%).

En el análisis post-hoc de datos de inmunogenicidad de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal de 0,5 mg/kg de Elaprase tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de delección total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido.

Población pediátrica

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprased. Basándose en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Elaprased debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología

Elaprased se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante infusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión.

Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprased en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes pediátricos

La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000401 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.6.3, con el fin de continuar el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5 allegado mediante radicado No. 20211111823
- Información para Prescribir versión 5 allegado mediante radicado No. 20211111823
- Declaración sucinta versión 4 allegado mediante radicado No. 20211111823

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2021, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada ml contiene 2 mg de Idursulfasa.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril).

Indicaciones:

Elaprased está indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Declaración Local:

Advertencias: Riesgo de anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de ELAPRASE en algunos pacientes. Por tanto, los servicios de atención médica correspondientes deberán estar inmediatamente disponibles mientras se administra el ELAPRASE. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas después de la administración de ELAPRASE y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes que tienen compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de sufrir

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren más supervisión.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones asociadas con la infusión. Durante los estudios clínicos, las reacciones asociadas con la infusión más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento facial. Las reacciones asociadas con la infusión fueron tratadas o atenuadas reduciendo la velocidad de la infusión, interrumpiendo la infusión, o mediante la administración de medicamentos, como antihistamínicos, antipiréticos, corticosteroides en dosis bajas (prednisona y metilprednisolona) o nebulización con beta-agonistas. Durante los estudios clínicos ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de una reacción a la infusión.

Se debe tener especial precaución cuando se administra una infusión a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, y se les perfundirá en un entorno clínico apropiado. Se deberán tomar precauciones en el manejo y tratamiento de dichos pacientes, limitando o monitorizando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos puede ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas.

Se debe considerar una demora en la infusión en los pacientes que presentan una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la infusión, para el caso en el que se produzca una reacción asociada con la infusión.

Reacciones anafilactoides/anafilácticas

En algunos pacientes tratados con Elaprase se han observado reacciones anafilactoides/anafilácticas, que tienen el potencial de poner en peligro la vida en algunos pacientes tratados con Elaprase, hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento. Se han observado síntomas y signos de reacciones anafilactoides/anafilácticas de aparición tardía inclusive hasta 24 horas después de una reacción inicial. Si se produce una reacción anafilactoides/anafilácticas se debe suspender de inmediato la infusión, y se iniciarán el tratamiento y la observación pertinentes. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides/anafilácticas graves o refractarias pueden requerir una monitorización clínica prolongada. Se debe tratar con precaución a los pacientes a los que se les vuelva a administrar Elaprase y que previamente hayan presentado reacciones anafilactoides/anafilácticas; durante las perfusiones se debe contar con personal

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debidamente capacitado y con equipos para resucitación de emergencia (incluyendo epinefrina). La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reintroducción del fármaco, si dicha hipersensibilidad fuera controlable.

Pacientes con genotipo de delección completa/gran reordenamiento

Los pacientes pediátricos con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una probabilidad elevada de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición a Elaprased. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión, y tienden a mostrar una respuesta amortiguada, en términos de disminución en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos, tamaño del hígado y volumen del bazo, en comparación con los pacientes con el genotipo de mutación con cambio de sentido. El manejo de los pacientes deberá decidirse en función del caso individual.

Sodio:

Este medicamento contiene 11.1 mg de sodio por vial, equivalente a 0,6 % de la ingesta diaria máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado en la historia clínica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idursulfasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elaprased durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la idursulfasa se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que idursulfasa se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fertilidad

En los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas macho no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Elaprase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 infusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la infusión durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la infusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria y eritema), pirexia, rubefacción, sibilancias, disnea, cefalea, vómitos dolor abdominal, náuseas, y dolor torácico. La frecuencia de las reacciones asociadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo postcomercialización, con categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos y experiencia postmercado en pacientes tratados con Elaprase

Clasificación órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
				Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo, temblores		
Trastornos cardiacos				
		Cianosis, taquicardia, arritmia,		
Trastornos vasculares				
	Rubefacción	Hipertensión, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Sibilancia, disnea	Hipoxia, broncoespasmo, tos	Taquipnea,	
Trastornos gastrointestinales				
	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos	Lengua hinchada, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Urticaria, prurito, eritema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Pirexia, dolor torácico	Hinchazón en la zona de infusión, edema facial, edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
	Reacción asociada a una infusión			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la infusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la infusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las infusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron extrasístoles ventriculares y embolia pulmonar durante el estudio.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes postcomercialización.

Los pacientes con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad

En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%).

En el análisis post-hoc de datos de inmunogenicidad de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal de 0,5 mg/kg de Elaprase tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-Elaprase, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de delección total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido.

Población pediátrica

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprase. Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Elaprase debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología

Elaprase se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante infusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión.

Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprase en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes pediátricos

La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta:

**Venta con fórmula médica
Uso institucional**

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N140

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 5, la información para prescribir versión 5 y Declaración sucinta versión 4 allegados mediante radicado No. 20211111823.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto ELAPRASE® se considera que:

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.12. ADYNOVATE® 250 IU / VIAL

Expediente : 20107763
Radicado : 20211134478 / 20221062513 / 20221080172
Fecha : 6/05/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

Manejo perioperatorio.

Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate®. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII. Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\leq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náuseas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del Adynovate® fue evaluada en 237 pacientes tratados previamente (PTP) y 6 pacientes no tratados previamente (PNTTP) con Hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de Adynovate® en 3 estudios multicéntricos, prospectivos a rótulo abierto ya terminados y en 4 estudios clínicos aún en curso. La mediana de la duración de la participación por sujeto fue de 401 (mín.-máx.: 3-1034) días y la mediana del número de días de exposición al Adynovate® por sujeto fue de 111 (mín.-máx.: 1-322). La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas con ADYNOVATE

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Término preferido del MedDRA	Número de sujetos N (%) (N=243)	Tasa de EA por 100 infusiones (N=30.864)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1 (0,4%)	0,003
	Náuseas	2 (0,8%)	0,006
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	1 (0,4%)	0,003
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5 (2,1%)	0,026
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	1 (0,4%)	0,003
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0,4%)	0,003

a El evento de hipersensibilidad fue una erupción cutánea leve no seria y transitoria, que se presentó en un paciente de 2 años de edad que habían desarrollado una erupción previa mientras recibía ADYNOVATE.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

Inmunogenicidad:

El riesgo del desarrollo de inhibidores del factor VIII con el uso de ADYNOVATE fue evaluado en 3 ensayos clínicos ya terminados y 4 aún en curso. Los sujetos eran adolescentes y adultos (n= 148 con ≥ 150 ED previos) y niños tratados previamente (PTP) (<6 años de edad con ≥ 50 ED previos (n= 32), ≥ 6 años de edad con ≥ 150 ED previos (n= 57), y niños no tratados previamente (PNTP) (n=6). En 191 PTP niños y adultos que fueron tratados durante por lo menos 50 días de exposición con ADYNOVATE, la frecuencia del inhibidor del factor VIII fue de 0 (IC 95%: de 0 a 0,019). Un PNTP de un estudio en curso que recibió por lo menos una infusión de ADYNOVATE desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. La mayoría de los sujetos (238/243) con al menos una infusión de ADYNOVATE no desarrolló una respuesta persistente de anticuerpos de unión a ninguno de estos antígenos. Veintiocho participantes en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=3), el Factor VIII-PEG (n=25) y/o PEG (n=3) antes de la primera exposición a Adynovate®.

Trece pacientes que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n= 6), FVIII-PEG (n= 8) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al Adynovate®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contra el Adynovate® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

Uso en niños

Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

Los estudios de farmacocinética en niños (<12 años) han demostrado mayor depuración, una vida media más corta y menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Dado que la depuración (con base en el peso corporal en kg) ha

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



demostrado ser más alta en los niños (<12 años), en esta población puede ser necesario el ajuste de la dosis o la dosificación más frecuente con base el peso corporal en kg.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Interacciones: No reporta

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

- La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal /contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.
- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente mortales.
- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.
- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

• Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) ^a	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

^a Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Menor Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía. Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
Mayor Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad. Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

Profilaxis habitual

Administrar 40-50 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

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. 2022000404 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.6.4, con el fin de continuar el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

1. Evaluación farmacológica
2. Información para prescribir versión 12/2016 allegado mediante radicado No. 20221062513
3. Declaración sucinta V1 de diciembre de 2016 allegado mediante radicado No. 20211134478

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No.17 de 2021, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

Manejo perioperatorio.

Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea,

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate®. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII. Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\leq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náuseas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del Adynovate® fue evaluada en 237 pacientes tratados previamente (PTP) y 6 pacientes no tratados previamente (PNT) con Hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de Adynovate® en 3 estudios multicéntricos, prospectivos a rótulo abierto ya terminados y en 4 estudios clínicos aún en curso. La mediana de la duración de la participación por sujeto fue de 401 (mín.-máx.: 3-1034) días y la mediana del número de días de exposición al Adynovate® por sujeto fue de 111 (mín.-máx: 1-322). La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3: Reacciones adversas informadas con ADYNOVATE

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Término preferido del MedDRA	Número de sujetos N (%) (N=243)	Tasa de EA por 100 infusiones (N=30.864)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1 (0,4%)	0,003
	Náuseas	2 (0,8%)	0,006
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	1 (0,4%)	0,003
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5 (2,1%)	0,026
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	1 (0,4%)	0,003
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0,4%)	0,003

a El evento de hipersensibilidad fue una erupción cutánea leve no seria y transitoria, que se presentó en un paciente de 2 años de edad que habían desarrollado una erupción previa mientras recibía ADYNOVATE.

Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

Inmunogenicidad:

El riesgo del desarrollo de inhibidores del factor VIII con el uso de ADYNOVATE fue evaluado en 3 ensayos clínicos ya terminados y 4 aún en curso. Los sujetos eran adolescentes y adultos (n= 148 con ≥ 150 ED previos) y niños tratados previamente (PTP) (<6 años de edad con ≥ 50 ED previos (n= 32), ≥ 6 años de edad con ≥ 150 ED previos (n= 57), y niños no tratados previamente (PNTP) (n=6). En 191 PTP niños y adultos que fueron tratados durante por lo menos 50 días de exposición con ADYNOVATE, la frecuencia del inhibidor del factor VIII fue de 0 (IC 95%: de 0 a 0,019). Un PNTP de un estudio en curso que recibió por lo menos una infusión de ADYNOVATE desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. La mayoría de los sujetos (238/243) con al menos una infusión de



ADYNOVATE no desarrolló una respuesta persistente de anticuerpos de unión a ninguno de estos antígenos. Veintiocho participantes en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=3), el Factor VIII-PEG (n=25) y/o PEG (n=3) antes de la primera exposición a Adynovate®.

Trece pacientes que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n= 6), FVIII-PEG (n= 8) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al Adynovate®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adynovate® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

Uso en niños

Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

Los estudios de farmacocinética en niños (<12 años) han demostrado mayor depuración, una vida media más corta y menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Dado que la depuración (con base en el peso corporal en kg) ha demostrado ser más alta en los niños (<12 años), en esta población puede ser necesario el ajuste de la dosis o la dosificación más frecuente con base el peso corporal en kg.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Interacciones: No reporta

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

• La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



/contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente mortales.

- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.

- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) ^a	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaringeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

^a Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Acta No. 14 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Menor Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía. Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
Mayor Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad. Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

Profilaxis habitual

Administrar 40-50 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 12/2016 allegado mediante radicado No. 20221062513 y la declaración sucinta V1 de diciembre de 2016 allegados mediante radicado No. 20211134478.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto ADYNOVATE se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.13. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)

Expediente : 19905376
Radicado : 20221081117
Fecha : 09/05/2022
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide diftérico (D) Min 30 UI
Toxoide tetánico (T) Min 40 UI
Toxoide pertúsico (PT) 25 mcg
Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 mcg
Pertactina (PRN) 8 mcg
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (HBsAg) 10 mcg
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 1 40 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 2 8 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 3 32 UD
Conjugado de polisacárido capsular de Haemophilus influenzae tipo b (PRP) y toxoide tetánico (TT) 10mcg 25 mcg

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Infanrix Hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños pequeños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomiелitis y Haemophilus influenzae tipo b. El uso de Infanrix hexa debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos (ver Composición cualitativa y cuantitativa, y Lista de excipientes). Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o contra la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). *Infanrix hexa* está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias, la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y contra la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Precauciones y advertencias:

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de *Infanrix hexa* en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados (véase la sección Farmacodinamia).

Infanrix hexa no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B. Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- temperatura $\geq 40,0$ °C en las primeras 48 horas desde la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Infanrix hexa se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente, pues podría producirse un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa y Prevenar 13 (véase *Reacciones Adversas*).

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Poblaciones especiales

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que Infanrix hexa puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune inferior para algunos antígenos (véanse *Reacciones adversas* y *Farmacodinamia*).

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interferencia con los análisis de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, Frecuentes: $\geq 1/100$ y $<1/10$, Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $<1/100$, Raras: $\geq 1/10.000$ y $<1/1000$, Muy raras: $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 50 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**, fatiga

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa y Prevnar 13/Prevenar 13 con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa solo.

Datos de poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa y Prevnar 13/Prevenar 13 con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa solo.

Seguridad en lactantes prematuros

Infanrix hexa se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como en nacidos a término.

Seguridad en bebés y niños pequeños nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo

En estudios clínicos, Infanrix hexa fue administrado a más de 500 individuos nacidos de madres vacunadas con dTpa o un placebo durante el embarazo. El perfil de seguridad de Infanrix hexa fue similar independientemente de la exposición/no exposición al dTpa durante el embarazo.

Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños menores de 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Interacciones:

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo (véase Advertencias y precauciones para obtener orientación sobre las vacunas antineumocócicas conjugadas).

Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

Vía de administración: Intramuscular profunda

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (véase *Farmacodinamia* para conocer los esquemas evaluados en ensayos clínicos). Infanrix hexa puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	<ul style="list-style-type: none">• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias.• Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	<ul style="list-style-type: none">• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias.• Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, y preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	<ul style="list-style-type: none">• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias.• Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoproliféricas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-IPV+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-IPV+Hib).

Forma de administración

Infanrix hexa se debe inyectar por vía intramuscular profunda.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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
- IPP versión GDS15/IPI20 DE 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20221081117
- Inserto versión GDS15/IPI20 DE 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20221081117

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. PRALUENT® 75MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20117604
Radicado : 20221081627
Fecha : 9/05/2022
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición: Cada ml contiene 75 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post- comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, as reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección. El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 1 Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES



Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad adVasculitis por hipersensibilidad ad	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección**			

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

No se observaron consecuencias adversas asociadas a niveles muy bajos de C-LDL en ensayos clínicos y observacionales con Praluent.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91(IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti- medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Población pediátrica

La experiencia de Praluent en pacientes pediátricos se limita a 18 pacientes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Orgánicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea. Los pacientes que requieren una mayor reducción de LDL-C pueden comenzar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para establecer la seguridad y eficacia de praluent en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal

Administración

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Para administrar la dosis de 300 mg, administre una inyección de 300 mg o dos inyecciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 150mg consecutivamente en dos sitios de inyección diferentes.
Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección. Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones tales como quemaduras por el sol, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

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. 20221081627
- Información Para Prescribir allegada mediante radicado 20221081627

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que en cuanto al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), Una vez revisada la versión 6.0 del PGR para el producto PRALUENT, se solicita:
Allegar en español los formularios propuestos como farmacovigilancia de rutina relacionados con el ítem de información faltante "Uso en mujeres embarazadas y lactantes".

3.6.15. PRALUENT®150MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097020
Radicado : 20221086390
Fecha : 16/05/2022
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición: Cada ml contiene 150 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post- comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, as reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección. El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 1 Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad adVasculitis por hipersensibilidad ad	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección**			

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

No se observaron consecuencias adversas asociadas a niveles muy bajos de C-LDL en ensayos clínicos y observacionales con Praluent.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91(IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti- medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6%de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1%de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Población pediátrica

La experiencia de Praluent en pacientes pediátricos se limita a 18 pacientes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Orgánicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea. Los pacientes que requieren una mayor reducción de LDL-C pueden comenzar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para establecer la seguridad y eficacia de praluent en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal

Administración

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Para administrar la dosis de 300 mg, administre una inyección de 300 mg o dos inyecciones de 150mg consecutivamente en dos sitios de inyección diferentes.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección. Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones tales como quemaduras por el sol, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

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. 20221086390
- Información Para Prescribir allegada mediante radicado 20221086390

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que en cuanto al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), Una vez revisada la versión 6.0 del PGR para el producto PRALUENT, se solicita:

Allegar en español los formularios propuestos como farmacovigilancia de rutina relacionados con el ítem de información faltante "Uso en mujeres embarazadas y lactantes".

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. PRODUCTO COMPARADOR

Radicado : 20221503984

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 11/05/2022
Interesado : Rubby Aristizábal /Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado realiza la siguiente consulta:

1. ¿Cuál es el mecanismo utilizado para escoger el producto que será el comparador de referencia para el estudio de la evaluación farmacológica de un medicamento biológico?
2. De acuerdo con el Decreto 1782 de 2014 ¿Cuál es el producto comparador de referencia para las evaluaciones farmacológicas que se realicen con un medicamento con principio activo Insulina Glargina?
3. ¿El producto con el que se compara el estudio de una evaluación farmacológica de un medicamento biológico corresponde al primer producto de similar composición que obtuvo el registro sanitario? O por el contrario ¿Es posible comparar un medicamento biológico con cualquiera de los productos con registro sanitario vigente similar a este?

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

1. ¿Cuál es el mecanismo utilizado para escoger el producto que será el comparador de referencia para el estudio de la evaluación farmacológica de un medicamento biológico?

Respuesta: La Sala se orienta caso a caso siguiendo los lineamientos establecidos en el artículo 3 parágrafo 3.2 del Decreto 1782 de 2014: *“Medicamento de referencia. Medicamento biológico cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia sanitaria de referencia, mediante un expediente completo y que se utiliza como comparador”.*

2. De acuerdo con el Decreto 1782 de 2014 ¿Cuál es el producto comparador de referencia para las evaluaciones farmacológicas que se realicen con un medicamento con principio activo Insulina Glargina?

Respuesta: Todo aquel o aquellos que hayan obtenido registro sanitario en Invima u otra agencia sanitaria de referencia, mediante expediente completo.

3. ¿El producto con el que se compara el estudio de una evaluación farmacológica de un medicamento biológico corresponde al primer producto de similar composición que obtuvo el registro sanitario? O por el contrario ¿Es posible comparar un medicamento biológico con cualquiera de los productos con registro sanitario vigente similar a este?

Respuesta: Se remite al interesado a las respuestas de las preguntas 1 y 2.

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.7.2. OXIGENO MEDICINAL USP

Radicado: 20221510137 / 20223002183

Fecha: 15/07/2022

Interesado: Cogas LTDA / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe sobre: una nueva indicación para el oxígeno medicinal en cilindros metálicos de alta presión portátiles desechables para uso en diferentes actividades deportivas teniendo en cuenta la solicitud descrita mediante el radicado N.º 20223002183.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que el oxígeno medicinal está incluido en normas farmacológicas en indicaciones para patologías que alteran el intercambio gaseoso a nivel pulmonar y aclara que si el interesado pretende comercializar el oxígeno medicinal para usos en diferentes actividades deportivas, lo que podría corresponder a una nueva indicación, para la que debe realizar el trámite correspondiente de evaluación farmacológica, en el que debe allegar información de eficacia y seguridad.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 VACUNA CONTRA EL COVID-19 (CHADOX1-S* RECOMBINANTE O AZD1222)-VAXZEVRIA

Radicado: 20221132476

Fecha: 01 /07/ 2022

Interesado: RUBBY ARISTIZABAL / ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta N° 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte, numeral 3.5.2 para la Vacuna de AstraZeneca COVID-19 en cuanto a los siguientes puntos:

1. *Aclarar y pronunciarse sobre el texto completo de la sección de posología el cual se solicitó de la siguiente manera (cambios resaltados) y no fue conceptuado por la sala:*

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud del interesado	Texto Solicitado	Concepto de la sala
Modificación de dosificación / grupo etario	<p>Posología</p> <p>El ciclo de vacunación primario de Vaxzevria consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se debe administrar entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis. Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Vaxzevria completen el esquema primario</p>	(..) Solicita también reducir el intervalo para la administración de la dosis de refuerzo de 6 a 3 meses para lo cual presenta como soporte la evidencia de la disminución de los títulos de anticuerpos en función del tiempo, sin embargo, no presenta
	<p>vacunación con Vaxzevria.</p> <p>Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a personas que previamente hayan recibido el esquema de vacunación primaria con Vaxzevria o con otra vacuna contra COVID-19 autorizada. La tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de completar el esquema de vacunación primario.</p> <p><i>Poblaciones especiales</i> <i>Población de adultos mayores</i> No se requiere ajuste de la dosis en adultos mayores con edad ≥65 años.</p> <p><i>Población pediátrica</i> Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Vaxzevria en niños y adolescentes (con edad <18 años). No hay da < 2 / 39 ></p>	evidencia clínica de los beneficios de la reducción del intervalo para la administración de la dosis de refuerzo. La Sala solicita al interesado que presente evidencia clínica de los beneficios de cambiar el intervalo de administración de la dosis de refuerzo.

2. *Aclarar y pronunciarse sobre los documentos del inserto y de la información para prescribir que no fueron conceptuado por la sala: Solicitamos aclarar si se aprueban las actualizaciones de la IPP y del inserto apacientes presentadas con las modificaciones solicitadas según concepto del acta emitida. De no aprobarse la actualización de la IPP y del inserto no sería viable implementar el cambio con las actualizaciones de seguridad y eficacia y de los estudios clínicos, requiriéndose una nueva solicitud para aprobarla:*

Solicitud del interesado	Texto Solicitado	Concepto de la sala
Inserto Doc ID 004494759 V 10.0	Folios 86 – 91 del Rad.	No conceptuado
Información para prescribir Clave 2-2022	Folios 54 – 76 del Rad.	No conceptuado

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la posología aprobada para la VACUNA CONTRA EL COVID-19 (CHADOX1-S* RECOMBINANTE O AZD1222)-VAXZEVRIA es la siguiente:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El ciclo de vacunación primario de Vaxzevria consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se debe administrar entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis.

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Vaxzevria completen el esquema primario vacunación con Vaxzevria.

Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a personas que previamente hayan recibido el esquema de vacunación primaria con Vaxzevria o con otra vacuna contra COVID-19 autorizada. La tercera dosis debe administrarse al menos 6 meses después de completar el esquema de vacunación primario.

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis en adultos mayores con edad ≥ 65 años.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Vaxzevria en niños y adolescentes (con edad < 18 años). No hay datos disponibles.”

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto y a lo aprobado en el Acta N° 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte, numeral 3.5.2 radicados 20221059134 / 20221084417.

Siendo las 16:00 del día 04 de noviembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29