



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

22, 23, 24 y 25 DE ABRIL DE 2019

1. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Jesualdo Fuentes González

Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Mariana Acevedo Sanchez
Johanna Andrea García Cortes
Lina Maria Cabanzo Castro
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Lucia Ayala Rodriguez

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. FYCOMPA®

Expediente : 20156837
Radicado : 20181269257 / 20191024166
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2 mg de perampanel

Cada comprimido recubierto contiene 4 mg de perampanel

Cada comprimido recubierto contiene 6 mg de perampanel

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de perampanel

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

- Fycompa está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y niños a partir de los 4 años de edad con epilepsia.
- Fycompa está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se observaron reacciones adversas relacionadas con conductas agresivas y hostiles en el 12% y el 20% de los pacientes seleccionados al azar para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y de 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 6% reportado en los pacientes que recibieron el placebo. Estos efectos se consideraron relacionados con la dosis y en general aparecieron dentro de las 6 semanas de tratamiento, aunque se observaron nuevos eventos durante más de 37 semanas. Los pacientes tratados con Fycompa experimentaron mayor cantidad de reacciones adversas de agresión y hostilidad que fueron severas y que obligaron a reducir la dosis o a interrumpir o suspender el tratamiento con mayor frecuencia en este grupo que en el grupo tratado con el placebo.

En general, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se reportaron eventos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los que recibieron el placebo. Estos eventos incluyeron irritabilidad, agresión, ira y ansiedad, que ocurrieron en el 2% o en un porcentaje aún mayor en los pacientes tratados con Fycompa y con el doble de frecuencia que en los tratados con el placebo. Otros síntomas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Fycompa que en el grupo tratado con el placebo fueron: beligerancia, labilidad afectiva, agitación, y

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida. Se observaron signos de ideación y/o conductas suicidas en el 0,1% de los 4.368 pacientes tratados con Fycompa en los estudios clínicos abiertos controlados, incluidos los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia. También se reportaron casos de ideación y/o conductas suicidas en los informes post-comercialización en pacientes tratados con Fycompa.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos previos, comportamiento agresivo previo, o uso concomitante de medicamentos asociados con hostilidad y agresión. Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas pre-existentes. Los pacientes con trastornos psicóticos activos y trastornos afectivos recurrentes fueron excluidos de los estudios clínicos. La asociación de alcohol y Fycompa empeora significativamente el humor e incrementa la ira. Los pacientes que tomen Fycompa deben evitar el uso de alcohol.

Se observaron eventos psiquiátricos y de comportamiento serios similares en los estudios clínicos realizados con pacientes con crisis tónico-clónica generalizada primaria.

Entre los voluntarios sanos tratados con Fycompa, los eventos psiquiátricos observados incluyeron paranoia, euforia agitación, ira, cambios en el estado mental, y desorientación/confusión.

En los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia, los eventos psiquiátricos observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con perampanel que en los tratados con el placebo incluyeron: desorientación, creencias ilusorias y paranoia.

En estudios post-comercialización, se reportaron eventos psicóticos (psicosis aguda, alucinaciones, creencias ilusorias, paranoia), y delirium o síndrome confusional agudo (delirio, estado de confusión, desorientación, dificultad para memorizar) en pacientes tratados con Fycompa.

Los pacientes, las personas encargadas de cuidar su salud, y el grupo familiar, deberán saber que Fycompa puede aumentar el riesgo de sufrir eventos psiquiátricos. Los pacientes deberán monitorearse durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de administrada la última dosis de Fycompa, y en especial cuando estén recibiendo dosis más altas y durante las primeras semanas de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento (período de titulación) o cuando se requiere un aumento en la dosis. La dosis de Fycompa deberá reducirse si se presentan dichos síntomas y suspenderse en forma permanente si los síntomas psiquiátricos o trastornos de comportamiento persisten o empeoran y someterse a una evaluación psiquiátrica.

Ideación y conducta suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido Fycompa, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes tratados con estos fármacos por cualquier indicación. Por lo tanto, los pacientes tratados con un FAE deberán monitorearse para detectar la presencia o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en su comportamiento.

El análisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento adyuvante) de 11 FAEs diferentes, indicó que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los FAEs en estudio tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7) de presentar pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración media de 12 semanas de tratamiento, la incidencia estimada de ideario o conducta suicida entre los 27.863 pacientes tratados con un FAE fue de 0,43%, en comparación con el 0,24% registrado entre los 16.029 pacientes tratados con el placebo; estos valores representan un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se informaron 4 suicidios entre los pacientes tratados con el fármaco en los estudios clínicos y ninguno entre los tratados con el placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión acerca de los efectos del medicamento sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida con FAEs se observó tan pronto como una semana después del inicio del tratamiento con FAEs y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue por lo general consistente entre los fármacos en los datos analizados. El descubrimiento de un aumento en el riesgo con FAEs de varios mecanismos de acción en distintas indicaciones sugiere que el riesgo

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se aplica a todos los FAEs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (entre 5 y 100 años de edad) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todos los FAEs evaluados.

Indicación	Pacientes tratados con placebo, con eventos cada 1000 pacientes	Pacientes tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con FAEs/ Incidencia en pacientes tratados con el placebo	Diferencia de Riesgo: Pacientes adicionales tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes.
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para trastornos psiquiátricos u otros tipos de trastornos, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares entre las indicaciones para la epilepsia y las indicaciones para los trastornos psiquiátricos.

Cualquiera que considere recetar Fycompa o cualquier otro FAE deberá evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicidas y el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAEs están asociadas a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de sufrir pensamientos o conductas suicidas. En caso de que surgieran pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta deberá considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad tratada.

Efectos neurológicos

Mareos y trastornos de la marcha

Fycompa causó aumentos relacionados con la dosis en los eventos relacionados con mareos y trastornos de la marcha o la coordinación. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis de inicio parcial, se notificaron mareos y vértigo



en el 35% y el 47% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos relacionados con los trastornos de la marcha (ataxia, marcha anormal, trastornos en el equilibrio, y coordinación anormal) se reportaron en el 12% y el 16% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

Estas reacciones adversas ocurrieron mayormente durante la etapa de titulación de dosis y provocaron la suspensión del tratamiento en el 3% de los pacientes tratados con Fycompa frente al 1% reportado en los pacientes tratados con el placebo.

Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

Somnolencia y Fatiga

Fycompa causó aumentos dependientes de la dosis en eventos relacionados con fatiga y somnolencia (fatiga, astenia, y letargia).

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 16% y el 18% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron somnolencia frente al 7% de los pacientes que recibieron el placebo. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 12% y el 15% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron eventos relacionados con fatiga, frente al 5% de los pacientes que recibieron el placebo. Los eventos relacionados con somnolencia o fatiga causaron la suspensión del tratamiento en el 2% de los pacientes tratados con Fycompa y en el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, estas reacciones adversas se observaron mayormente durante la etapa de titulación de dosis. Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

Reducción del riesgo

Quienes prescriban el fármaco deberán advertir a los pacientes que eviten desarrollar actividades peligrosas que requieren un alto grado de alerta mental, tales como conducir automóviles u operar maquinarias, hasta no saber qué efecto causará Fycompa en su organismo.

Caídas

Se han reportado incremento del riesgo de caídas, que en algunos casos causaron lesiones graves tales como golpes en la cabeza y fracturas de huesos, en pacientes medicados con Fycompa (con o sin crisis epiléptica concurrente). En los estudios clínicos controlados en pacientes con crisis de inicio parcial, las caídas se reportaron en el 5% y el 10% de los pacientes que fueron aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. Las caídas se consideraron graves y llevaron a la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los tratados con el placebo. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer caídas en comparación con los adultos jóvenes o los pacientes pediátricos.

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica.

La reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha asociado al uso de antiepilépticos, incluido Fycompa. El DRESS puede ser mortal o poner en riesgo la vida del paciente. En general el síndrome de DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, y/o hinchazón facial, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Con frecuencia también se ha observado eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, puede involucrar a otros sistemas de órganos aquí no mencionados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



erupción cutánea no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, los pacientes deben ser evaluados en forma inmediata. Fycompa deberá suspenderse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Suspensión de fármacos antiepilépticos

Existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con este trastorno cuando los fármacos antiepilépticos se suspenden en forma abrupta. Fycompa tiene una vida media de aproximadamente 105 horas, de manera que aún en caso del cese abrupto del fármaco, los niveles en sangre disminuyen en forma gradual. En ensayos clínicos de pacientes con epilepsia, Fycompa se suspendió sin reducción de la dosis. Si bien un menor número de pacientes sufrieron crisis después de la suspensión del fármaco, los datos no fueron suficientes como para permitir cualquier recomendación asociada a los regímenes apropiados de suspensión de fármacos. En general, con antiepilépticos se recomienda retirar la dosis en forma gradual, pero si la suspensión es en respuesta a una reacción adversa, puede considerarse la suspensión inmediata del fármaco.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:

- Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves
- Ideación y conducta suicida
- Efectos neurológicos
- Caídas
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Crisis de inicio parcial

Adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante)

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 1.038 pacientes tratados con Fycompa (2, 4, 8, o 12 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo (Estudios 1, 2, y 3) en pacientes con crisis de inicio parcial. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 35 años.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco

En los estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3), el índice de suspensión del fármaco como resultado de una reacción adversa fue del 3%, 8%, y 19% en pacientes aleatorizados para recibir Fycompa a las dosis recomendadas 4 mg, 8 mg, y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del fármaco ($\geq 1\%$ en el grupo tratado con 8 mg o 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo placebo) fueron: mareos, somnolencia, vértigo, agresión, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad, y disartria.

Reacciones adversas más frecuentes

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en $\geq 2\%$ de los pacientes con crisis de inicio parcial en los ensayos clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3) en el grupo tratado con 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo tratado con el placebo (en orden descendiente de frecuencia para el grupo que recibió la dosis de 12 mg).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis observadas en pacientes que recibieron Fycompa en dosis de 8 mg o 12 mg ($\geq 4\%$ y que ocurrieron con una frecuencia al menos 1% mayor que en el grupo del placebo) incluyeron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), marcha anormal (4%), vértigo (4%), y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, los índices fueron mayores en el grupo tratado con 12 mg, y llevaron con mayor frecuencia a la reducción o suspensión de la dosis.

Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3) (Reacciones observadas en \geq



2% de pacientes del grupo tratado con la dosis más alta de Fycompa (12 mg) y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo).

	Placebo n=442 %	Fycompa		
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %
Mareos	9	16	32	43
Somnolencia	7	9	16	18
Cefalea	11	11	11	13
Irritabilidad	3	4	7	12
Fatiga	5	8	8	12
Caídas	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Náuseas	5	3	6	8
Vértigo	1	4	3	5
Dolor de espalda	2	2	2	5
Disartria	0	1	3	4
Ansiedad	1	2	3	4
Visión borrosa	1	1	3	4
Trastornos en la marcha	1	1	4	4
Aumento de peso	1	4	4	4
Tos	3	1	1	4
Infecciones en el tracto respiratorio superior	3	3	3	4
Vómitos	3	2	3	4
Hipersomnia	0	1	2	3
Ira	<1	0	1	3
Agresión	1	1	2	3
Trastornos del equilibrio	1	0	5	3
Diplopía	1	1	1	3
Lesión en la cabeza	1	1	1	3
Hipostesia	1	0	0	3
Dolor en las extremidades	1	0	2	3
Constipación	2	2	2	3
Mialgia	2	1	1	3
Coordinación anormal	0	1	<1	2
Euforia	0	0	<1	2
Estado de confusión	<1	1	1	2
Hiponatremia	<1	0	0	2
Lesión en las extremidades	<1	1	1	2
Estado de ánimo alterado	<1	1	<1	2
Artralgia	1	0	3	2
Astenia	1	1	2	2
Contusión	1	0	2	2
Deterioro de la memoria	1	0	1	2

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor músculo-esquelético	1	1	1	2
Dolor orofaríngeo	1	2	2	2
Parestesia	1	0	1	2
Edema periférico	1	1	1	2
Laceraciones en la piel	1	0	2	2

Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad).

En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron Fycompa, con 110 pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 4 a <12 años de edad fueron similares a los observados en pacientes de 12 años y mayores

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Un total de 81 pacientes tratados con Fycompa 8 mg una vez al día constituyó la población de seguridad en el ensayo controlado con placebo entre los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4). Aproximadamente el 57% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 27 años.

En el estudio clínico de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4), el perfil de reacciones adversas fue similar al notificado en los estudios clínicos de pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3).

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Fycompa 8 mg ($\geq 4\%$ y aún mayor que en el grupo de placebo) en el Estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Fycompa ($\geq 10\%$ y aún mayor que en el placebo) fueron: mareos (32%), fatiga (15%), cefalea (12%), somnolencia (11%), e irritabilidad (11%).

Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión de la dosis en pacientes que recibían Fycompa 8 mg ($\geq 2\%$ y aún mayor que en el placebo) fueron: vómitos (2%) y mareos (2%).

Tabla 3. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4) (Reacciones observadas en $\geq 4\%$ de los pacientes del grupo tratado con Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo)



	Placebo n=82 %	Fycompa 8 mg n=81 %
Mareos	6	32
Fatiga	6	15
Cefalea	10	12
Somnolencia	4	11
Irritabilidad	2	11
Vértigo	2	9
Vómitos	2	9
Aumento de peso	4	7
Contusión	4	6
Náuseas	5	6
Dolor abdominal	1	5
Ansiedad	4	5
Infección del tracto urinario	1	4
Distensión muscular	0	4
Trastornos del equilibrio	1	4
Erupción cutánea	1	4

Aumento de peso

Se observó aumento de peso con Fycompa.

En estudios clínicos controlados de crisis de inicio parcial, los pacientes adultos tratados con Fycompa aumentaron un promedio de 1,1 kg (2,5 lbs) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,7 lbs) en adultos tratados con el placebo con una exposición media de 19 semanas. El porcentaje de adultos que aumentaron al menos un 7% y un 15% de su peso corporal basal, en el grupo tratado con Fycompa fue de 9,1% y 0,9%, respectivamente, en comparación con el 4,5% y el 0,2% de los pacientes tratados con el placebo, respectivamente. Se recomienda controlar el peso de los pacientes.

También se observaron aumentos similares de peso en los pacientes adultos y pediátricos tratados con Fycompa en el estudio clínico de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Valores elevados de triglicéridos

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron aumentos en los valores de triglicéridos con el uso de Fycompa.

Comparación de sexo y raza

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en relación al sexo.

Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

Experiencia de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Fycompa. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Dermatológicas: Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

Psiquiátricas: psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria.

Interacciones:

Anticonceptivos

El uso concomitante de 12 mg/día de Fycompa redujo la exposición de levonorgestrel en aproximadamente un 40%. El uso de Fycompa con anticonceptivos que contienen levonorgestrel puede reducir la eficacia de dichos fármacos. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional.

Inductores potentes y moderados de la enzima CYP3A4

El uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 (entre los que se incluyen la carbamazepina, la fenitoina, o la oxcarbazepina) con Fycompa, redujo los niveles plasmáticos de perampanel en aproximadamente 50-67%. Las dosis iniciales de Fycompa deberán aumentarse en presencia de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando estos inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 se añaden o retiran del régimen de tratamiento del paciente, se deberá monitorear cuidadosamente al paciente para observar su respuesta clínica y tolerabilidad. Podrá ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

Alcohol y otros depresores del SNC

El uso de Fycompa en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede aumentar la depresión del SNC. Un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos demostró que los efectos de Fycompa en tareas complejas, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol. La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de Fycompa aumenta los niveles de alcohol como para interferir en los períodos de vigilia/alerta, y también aumenta los niveles de ira, confusión y depresión. Estos efectos también pueden observarse cuando Fycompa se usa en combinación con otros depresores del SNC. Deberá tenerse especial cuidado cuando Fycompa se administra en combinación con estos agentes. Los pacientes deberán limitar su actividad hasta tener experiencia con el uso concomitante de depresores del SNC (como benzodiazepinas, narcóticos, barbitúricos, antihistamínicos sedantes). Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si Fycompa afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología para las crisis de inicio parcial

Monoterapia o tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, aunque algunos pacientes pueden responder a la dosis de 4 mg/día. Con las dosis más altas de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día, pero puede haber aumento de eventos adversos.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día al acostarse. Los pacientes que toleran bien los 8 mg/día y requieren mayor control de las crisis, pueden beneficiarse con un incremento de la dosis hasta 12 mg/día.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs)

Modificaciones posológicas con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4

Los inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4, entre ellos los antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina), pueden disminuir los niveles plasmáticos de Fycompa. Por lo tanto, en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores que reciben éstos fármacos inductores de enzimas en forma concomitante, la dosis inicial recomendada de Fycompa es de 4 mg/día administrada por vía oral al acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo. No se estableció la

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de mantenimiento en los ensayos clínicos. La dosis más alta estudiada con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día.

Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. Podría ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis inicial de Fycompa es de 2 mg/día. Podrá aumentarse en incrementos de 2 mg/día a intervalos de 2 semanas como mínimo. La dosis máxima diaria recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg/día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg/día. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

Fycompa puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse una reducción de la dosis, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

Información posológica para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

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.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 1_Basado en US PI Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20181269257

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos para niños entre 4 y 12 años de edad que permitan evaluar la seguridad y eficacia en ese grupo etario, puesto que en los estudios clínicos presentados el número de niños menores de 12 años fue reducido, como el mismo interesado lo reconoce en el plan de gestión de riesgos versión 4.2 en el ítem de información faltante.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional en el tratamiento como monoterapia puesto que lo allegado corresponde a estudios clínicos como terapia adyuvante.

En cuanto a la protección solicitada, la Sala considera que el interesado debe justificarla, dado que existe amplia información científica divulgada para el principio activo y además el producto se encuentra comercializado por más de siete años.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, una vez revisada la versión 4,2 del PGR para Fycompa, se considera que teniendo en cuenta la información faltante en la que no hay estudios en niños entre 4 y 12 años, por lo tanto no se conoce el impacto en la cognición y crecimiento en este grupo etáreo y adicionalmente en la EMA y FDA esta indicado para niños mayores de 12 años, se solicita aclarar los riesgos que pueden presentarse en esta población teniendo en cuenta riesgos identificados importante como agresividad, ideas suicidas entre otras.

3.1.1.2. DELABAXI DELABAXI INYECTABLE

Expediente : 20156997
Radicado : 20181266267
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia SAS

Composición:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 450mg de Delafloxacino

Cada mL contiene 25 mg de Delafloxacino

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Polvo liofilizado estéril para reconstituir

Indicaciones: Tratamiento de infecciones bacteriales graves en la piel e infecciones estructurales en la piel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Delafloxacino u otras fluoroquinolonas

Precauciones y advertencias:

- Reacciones de Hipersensibilidad: Puede ocurrir después de la primer o subsecuentes dosis de Delafloxacino. Descontinúe Delafloxacino al primer signo de irritación en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Clostridium difficile/diarrea asociada: Evalúe si la diarrea ocurre.

Reacciones adversas serias

Tipo RAM: Tendinitis

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción:

- Reacciones adversas incapacitantes serias y potencialmente irreversibles
- Tendinitis y ruptura de tendón
- Neuropatía periférica
- Efectos del sistema nervioso central
- Reacciones de hipersensibilidad
- Clostridium difficile- Diarrea asociada

Reacciones adversas no serias

Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron náusea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%).

Acta No. 06 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron nausea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%). Desordenes cardiacos: taquicardia sinusal, palpitaciones y bradicardia. Desordenes del laberinto y oído: zumbido, vértigo. Desordenes del ojo: visión borrosa. Desordenes generales y lugar de administración: extravasación, hematomas por extravasación, incomodidad, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón, trombosis

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: La administración oral de Delafloxacino con antiácidos contienen aluminio o magnesio, sucralfato, cationes metálicos (hierro), con multivitamínicos contienen hierro o zinc, con formulaciones contienen cationes divalentes o trivalentes como tabletas tamponadas de didanosina para suspensión oral o polvo pediátrico para solución oral, pueden substancialmente interferir con la absorción de Delafloxacino, resultando en concentraciones sistémicas más bajas que las deseadas.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: personas igual o mayores de 18 años

Cantidad: 450

Unidad de medida: mg

Cada: 12

Unidad de tiempo: Hora(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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
- Información para prescribir versión 1

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

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.1.3. PIQRAY 50mg (Alpelisib) tabletas recubiertas
PIQRAY 150mg (Alpelisib) tabletas recubiertas
PIQRAY 200mg (Alpelisib) tabletas recubiertas**

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de alpelisib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, 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) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica) Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos (véase el

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apartado REACCIONES ADVERSAS). Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado. Reacciones cutáneas severas Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Hiperglucemia Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso). En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días). En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d. En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales). En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Neumonitis Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil toxicológico La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto. La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses. La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%). Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray. Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamilttransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
<p>¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca.</p> <p>² Fatiga (cansancio): también incluye astenia.</p> <p>³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal.</p> <p>⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral.</p> <p>⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica.</p> <p>⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis.</p> <p>⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética.</p> <p>⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia.</p> <p>⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial.</p> <p>¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa.</p> <p>¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma.</p> <p>¹² Eritema: también incluye eritema generalizado.</p> <p>¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.</p>					

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para ratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 5 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1- 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 5 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplemento electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant.

Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatoiliar y



secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib
Inhibidores de la BCRP El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatoiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib
Sustratos de la CYP3A4 No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho
Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{m\acute{a}x}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA).

Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.



Hiperglucemia

Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	<p>Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GPA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda,³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GPA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	<p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el



tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3 (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico).	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤ 1 .

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de severidad de la erupción	Recomendación
(>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 4 Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray. ³
<p>¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.</p> <p>² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.</p>	
Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
<p>³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

Condición de venta:

Venta bajo 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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018
- Declaración sucinta Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018

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

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1. SPECTRILA

Expediente : 20156169
Radicado : 20181261803 / 20191019492
Fecha : 05/02/2019
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición:
Cada vial contiene 10.000U de r-L Asparaginasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Spectrila está indicado como componente de un tratamiento antineoplásico combinado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier preparación de asparaginasa procedente de E. coli nativa (no pegilada) o a alguno de los excipientes
- Pancreatitis.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal).
- Coagulopatía preexistente conocida (p. ej., hemofilia).
- Antecedentes de pancreatitis, hemorragia grave o trombosis grave con tratamiento previo con asparaginasa.

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento con asparaginasa se pueden presentar las siguientes situaciones potencialmente mortales en pacientes de todos los grupos de edad:

- Pancreatitis aguda,
- Hepatotoxicidad,
- Anafilaxis,
- Trastornos de la coagulación, incluida la trombosis sintomática relacionada con el uso de catéteres venosos centrales,
- Alteraciones hiperglucémicas.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, así como los parámetros de la coagulación (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial [TTP], tiempo de protrombina [TP], antitrombina III y fibrinógeno).

Tras la administración de cualquier preparación con asparaginasa, se recomienda realizar un control riguroso de las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, glucosa en sangre y orina, parámetros de la coagulación (p. ej., TTP, TP, antitrombina III, fibrinógeno y dímeros-D), amilasa, lipasa, triglicéridos y colesterol.

Pancreatitis aguda

El tratamiento con asparaginasa se debe suspender si el paciente desarrolla una pancreatitis aguda, lo que ha ocurrido en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce una pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. Los síntomas clínicos son dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Las concentraciones de amilasa y lipasa séricas suelen ser elevadas, si bien en algunos pacientes pueden ser normales debido a la alteración de la síntesis proteica. El riesgo de desarrollar pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con hipertrigliceridemia grave.

En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento con cualquier tipo de preparación con asparaginasa

Hepatotoxicidad

En casos raros, se ha descrito insuficiencia hepática grave con colestasis, ictericia, necrosis hepática y fallo hepático con desenlace mortal (ver secciones 4.8 y 4.5). Antes y durante el tratamiento con asparaginasa, se deben monitorizar minuciosamente los parámetros hepáticos.

El tratamiento con asparaginasa se debe interrumpir si el paciente desarrolla insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal), hipertrigliceridemia grave, hiperglucemia o trastorno de la coagulación (p. ej., trombosis del seno venoso, hemorragia intensa).

Alergia y anafilaxia

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de reacciones anafilácticas graves, la asparaginasa no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.

Antes del tratamiento, se puede llevar a cabo un test intracutáneo o administrarse una pequeña dosis intravenosa de prueba. Sin embargo, ninguno de los dos procedimientos permite predecir exactamente qué pacientes pueden experimentar una reacción alérgica.

Si aparecen síntomas de alergia, la administración de asparaginasa se debe suspender inmediatamente y administrarse el tratamiento adecuado, que puede consistir en antihistamínicos y corticoesteroides.

Trastornos de la coagulación

Debido a la inhibición de la síntesis proteica (disminución de la síntesis de los factores II, V, VII, VIII y IX, proteínas C y S, antitrombina III [AT III]) causada por la asparaginasa, pueden aparecer trastornos de la coagulación que se pueden manifestar en forma de trombosis, coagulación intravascular diseminada (CID) o hemorragias. El riesgo de trombosis parece ser más elevado que el de hemorragia. También se han descrito trombosis sintomáticas relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales.

Aproximadamente la mitad de los acontecimientos trombóticos se localizan en los vasos cerebrales. Se puede producir trombosis del seno venoso. Los ictus isquémicos son raros.

La disminución genética o adquirida de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S, antitrombina) se ha descrito también en relación con la aparición de complicaciones vasculares.

Es importante controlar con frecuencia los parámetros de la coagulación antes y durante el tratamiento con asparaginasa.

En los casos en que se produzca una disminución de la AT III se aconseja consultar con un experto.

Hiperglucemia

La asparaginasa puede provocar hiperglucemia como consecuencia de la disminución de la producción de insulina. Puede, además, reducir la secreción de insulina en las células β pancreáticas y alterar la función del receptor de insulina. El síndrome es por

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo general autolimitante. No obstante, en casos raros, puede causar una cetoacidosis diabética. El tratamiento concomitante con corticoesteroides contribuye a este efecto. Se deben controlar regularmente las concentraciones de glucosa en sangre y orina y tratarse según indicación clínica.

Fármacos antineoplásicos

La destrucción de las células tumorales inducida por la asparaginasa puede liberar grandes cantidades de ácido úrico, lo que provoca hiperuricemia. La administración simultánea de otros fármacos antineoplásicos potencia ese efecto. La alcalinización intensiva de la orina y la administración de alopurinol pueden prevenir la nefropatía por uratos.

Glucocorticoides

Se ha observado un mayor riesgo de trombosis durante el tratamiento de inducción con asparaginasa y prednisona en niños con un factor genético de riesgo protrombótico (mutaciones del factor V G1691A, variación G20210A de la protrombina, genotipo T677T de la metilentetrahidrofolato-reductasa [MTHFR], aumento de lipoproteína A, hiperhomocisteinemia).

Anticonceptivos

Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica

Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Spectrila en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo.

Exámenes de control recomendados para pacientes de todos los grupos de edad

Actividad de la asparaginasa

Puede ser recomendable la medición del nivel de actividad de la asparaginasa en suero o plasma para descartar la reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. Preferiblemente, los niveles se deben medir tres días después de la última administración de la asparaginasa, es decir, por lo general justo antes de administrar la siguiente dosis. Unos niveles bajos de actividad de la asparaginasa

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suelen ir acompañados de la aparición de anticuerpos anti-asparaginasa. En estos casos, se debe considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa. Se recomienda consultar primero con un experto.

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con asparaginasa. Puesto que la proteína sérica es importante para la función de fijación y transporte de algunas sustancias activas, se debe controlar regularmente el nivel de albúmina sérica.

Hiperamoniemia

Se debe medir la concentración plasmática de amoníaco de todos los pacientes con síntomas neurológicos sin explicación o vómitos prolongados o intensos. En caso de hiperamoniemia con síntomas clínicos graves, se deben instaurar medidas terapéuticas y farmacológicas que reduzcan rápidamente la concentración plasmática de amoníaco (p. ej., restricción proteica y hemodiálisis), inviertan el estado catabólico y aumenten la eliminación de desechos nitrogenados, y consultar con un especialista.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se puede presentar en raras ocasiones durante el tratamiento con asparaginasa. Este síndrome se caracteriza por la aparición en la resonancia magnética (RM) de lesiones/edema reversibles (de unos días a meses de duración), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas del SLPR son esencialmente elevación de la presión arterial, convulsiones, cefaleas, alteraciones del estado mental y pérdida de agudeza visual (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima). Se desconoce si el SLPR es causado por la asparaginasa, los tratamientos concomitantes o las enfermedades subyacentes.

El SLPR se trata con tratamiento sintomático, incluidas las medidas para el tratamiento de las convulsiones. Puede ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de los fármacos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se recomienda consultar con un experto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas mientras estén recibiendo una pauta de quimioterapia que contenga asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo que no sean anticonceptivos orales. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les debe recomendar que no intenten engendrar un hijo mientras están recibiendo tratamiento con asparaginasa. Se desconoce cuál es el período de tiempo que debe transcurrir tras el tratamiento con asparaginasa para que el embarazo o engendrar un hijo sea seguro. Como medida de precaución se recomienda esperar durante tres meses tras la finalización del tratamiento. No obstante, se debe considerar también el tratamiento con otros fármacos quimioterápicos.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la asparaginasa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con la asparaginasa, pero en los estudios realizados con otras preparaciones de asparaginasa en ratones, ratas, pollos y conejos, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios con animales y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Spectrila no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el uso de asparaginasa.

Lactancia

Se desconoce si asparaginasa se excreta en la leche materna. No obstante, dado que en los lactantes se pueden manifestar posibles reacciones adversas graves, el tratamiento con Spectrila se debe interrumpir durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de asparaginasa sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spectrila sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, especialmente por sus posibles efectos sobre los sistemas nervioso y gastrointestinal

Reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

La toxicidad primaria de la asparaginasa deriva de las reacciones inmunitarias causadas por la exposición a las proteínas bacterianas. Las reacciones de hipersensibilidad van desde el rubor transitorio o el exantema y la urticaria, hasta el broncoespasmo, el angioedema y la anafilaxia.

Además, el tratamiento con asparaginasa puede originar alteraciones en los sistemas orgánicos con altos niveles de síntesis proteica. La reducción de la síntesis proteica puede causar predominantemente alteración hepática, pancreatitis aguda, disminución de la producción de insulina acompañada de hiperglucemia, reducción de la producción de factores de la coagulación (en especial, fibrinógeno y antitrombina III) que provoca trastornos de la coagulación (trombosis, hemorragias), y disminución de la producción de lipoproteínas que provoca hipertrigliceridemia.

Las reacciones adversas más graves de Spectrila incluyen reacciones graves de hipersensibilidad como el shock anafiláctico (raro), acontecimientos tromboembólicos (frecuentes), pancreatitis aguda (frecuente) y hepatotoxicidad grave, p. ej., ictericia, necrosis hepática e insuficiencia hepática (raro).

Las reacciones adversas de Spectrila observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia, hipoalbuminemia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, edema, fatiga y cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej., transaminasas, bilirrubina, lípidos sanguíneos y parámetros de la coagulación).

Dado que Spectrila se suele utilizar en tratamientos de combinación con otros fármacos antineoplásicos, resulta a menudo difícil diferenciar sus propios efectos indeseables de los de otros medicamentos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, que aparecen en la tabla 1, se han compilado a partir de ensayos clínicos realizados con Spectrila en 125 niños con leucemia linfoblástica aguda de nuevo diagnóstico, así como a partir de la experiencia postcomercialización con otras preparaciones de asparaginasa procedente de E. coli tanto en niños como en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias en esta tabla se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia y síntoma
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes Coagulación intravascular diseminada (CID), anemia, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes Hipersensibilidad, incluido rubor, exantema, hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea Frecuentes Hipersensibilidad, incluido broncoespasmo Raros Shock anafiláctico
Trastornos endocrinos	Muy raros Hipotiroidismo secundario, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hiperglucemia, hipoalbuminemia Frecuentes Hipoglucemia, disminución del apetito, pérdida de peso Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamonemia Raros Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Signos y síntomas neurológicos, incluido agitación, mareo y somnolencia Poco frecuentes Cefaleas Raros Ictus isquémico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), convulsiones, alteraciones del estado de consciencia, incluido el coma Muy raros Temblor

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Pancreatitis aguda Raros Pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrotizante, parotiditis Muy raros Pancreatitis con desenlace mortal, pseudoquiste pancreático
Trastornos hepatobiliares	Raros Insuficiencia hepática con desenlace potencialmente mortal, necrosis hepática, colestasis, ictericia Frecuencia no conocida Esteatosis hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Edema, fatiga Frecuentes Dolor (dolor de espalda, dolor articular)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas, bilirrubina en sangre, fosfatasa alcalina en sangre, colesterol en sangre, triglicéridos en sangre, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), actividad de la lipoproteína lipasa, urea en sangre, amoníaco, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre. Disminución de las concentraciones sanguíneas de antitrombina III, fibrinógeno, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas totales Frecuentes Aumento de la amilasa y la lipasa; anomalías en el electroencefalograma (EEG) (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunitario

Spectrila puede inducir la formación de anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgE). Estos anticuerpos pueden generar reacciones alérgicas clínicas, inactivar la actividad enzimática o acelerar la eliminación de la asparaginasa.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas se pueden manifestar en forma de rubor, exantema, dolor (dolor articular, dolor de espalda y dolor abdominal), hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea, broncoespasmo e incluso shock anafiláctico.

La probabilidad de que se produzcan reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas; sin embargo, en casos muy raros, las reacciones se pueden producir con la primera dosis de asparaginasa. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa tuvieron lugar durante las fases posteriores del tratamiento (tratamiento de reinducción, intensificación diferida).

En un ensayo clínico en niños con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.5/ALL) se observaron las siguientes frecuencias de reacciones alérgicas (tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con reacciones alérgicas (MC-ASP.5/ALL; conjunto de análisis de seguridad)

Grupo de tratamiento	Spectrila	Asparaginasa de referencia
Número de pacientes	97	101
Reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Cualquier reacción alérgica* en las 24 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	16 (16 %)	24 (24 %)

*Se incluyen todas las reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa y todas las reacciones adversas según los términos del CTCAE para síncope (desmayo), hipotensión, erupción, rubor, prurito, disnea, reacción en el lugar de la inyección u obstrucción de las vías respiratorias en las 24 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa.

No se observó ninguna reacción alérgica en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con Spectrila (estudio MC-ASP.6/INF).

En caso de aparición de síntomas alérgicos, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Spectrila

Inmunogenicidad

En un estudio con niños y adolescentes de entre 1 y 18 años con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.5/ALL), hasta el día 33 del tratamiento de inducción, 10 pacientes en el grupo de Spectrila (10,3 %) y 9 en el grupo de referencia (8,9 %) presentaron un resultado positivo para anticuerpos anti-asparaginasa al menos en uno de los puntos temporales.



Un porcentaje comparable de pacientes de ambos grupos desarrolló anticuerpos anti-asparaginasa antes del inicio de la fase de tratamiento posterior a la inducción (Spectrila 54,6 % con asparaginasa frente al 52,5 % con asparaginasa procedente de E. coli de referencia).

La mayoría de los anticuerpos anti-asparaginasa se desarrollaron en el lapso de tiempo entre la última perfusión de asparaginasa del día 33 y el inicio del tratamiento posterior a la inducción del día 79.

No se detectaron anticuerpos anti-asparaginasa en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con Spectrila (estudio MC-ASP.6/INF).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo secundario transitorio, probablemente debido a una reducción de la concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina causada por la inhibición de la síntesis proteica inducida por la Asparaginasa

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con Asparaginasa. Como consecuencia de la hipoalbuminemia se pueden formar edemas.

Dislipidemia

Los pacientes tratados con asparaginasa presentan de forma muy frecuente alteraciones de leves a moderadas de las concentraciones de lípidos sanguíneos (p. ej., aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción VLDL y disminución de la fracción LDL, elevación de la actividad de la lipoproteína lipasa) que, en la mayoría de los casos, no se manifiestan con síntomas clínicos. La administración simultánea de glucocorticoides puede contribuir a estas alteraciones. No obstante, en casos raros se ha notificado hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1000 mg/dl) que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. La hiperlipidemia asociada con la asparaginasa se debe tratar en función de su gravedad y de los síntomas clínicos.

Hiperamoniemia

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque con poca frecuencia, se ha notificado también la aparición de hiperamoniemia en pacientes que reciben protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa, especialmente si presentan además insuficiencia hepática. En casos muy raros, se ha notificado hiperamoniemia grave que puede inducir alteraciones neurológicas, como convulsiones y coma.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Durante el tratamiento con asparaginasa, las alteraciones de la función pancreática endocrina son muy frecuentes y se manifiestan predominantemente como hiperglucemia. Estos episodios suelen ser transitorios.

En casos raros, se han notificado cuadros de cetoacidosis diabética.

Se ha observado frecuentemente hipoglucemia, generalmente sin síntomas clínicos, en pacientes tratados con asparaginasa. Se desconoce el mecanismo que conduce a esta reacción.

Trastornos del sistema nervioso

Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central que se han observado en pacientes tratados con protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa se incluyen alteraciones en el EEG, convulsiones, mareo, somnolencia, coma y cefaleas.

Se desconocen las causas exactas de estos trastornos del sistema nervioso, si bien se pueden descartar la hiperamoniemia y la trombosis del seno venoso.

En casos raros, se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) durante el tratamiento con pautas terapéuticas con asparaginasa.

Trastornos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes en los pacientes tratados con pautas terapéuticas que contienen asparaginasa, pero acostumbran a ser de intensidad leve. También se ha notificado la aparición de anorexia, pérdida del apetito, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

La pancreatitis aguda aparece en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. En determinadas publicaciones médicas se han notificado algunos casos de parotiditis inducida por la asparaginasa.

Población pediátrica

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se dispone de pocos datos acerca de la seguridad de Spectrila en lactantes menores de 1 año de edad.

Adultos y otras poblaciones especiales

Desde un punto de vista cualitativo, se observan las mismas reacciones adversas inducidas por la asparaginasa en adultos y en niños; no obstante, se sabe que algunos de estos efectos adversos (p. ej., los acontecimientos tromboembólicos) ocurren con mayor frecuencia en los pacientes adultos que en la población pediátrica.

Debido a una mayor frecuencia de enfermedades concurrentes, como insuficiencia hepática y/o renal, los pacientes >55 años de edad suelen tolerar peor el tratamiento con asparaginasa que los pacientes pediátricos.

Interacciones:

General

La asparaginasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos debido a su efecto sobre la función hepática, por ejemplo, aumento de la hepatotoxicidad con fármacos potencialmente hepatotóxicos, aumento de la toxicidad con medicamentos que se metabolizan en el hígado o que se fijan a las proteínas plasmáticas, y alteración de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se fijan a las proteínas plasmáticas. Por esta razón, se recomienda precaución en pacientes que reciben otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.

Los parámetros hepáticos se deben monitorizar siempre que se administren medicamentos potencialmente hepatotóxicos al mismo tiempo que la asparaginasa

Fármacos mielosupresores

Durante el tratamiento con pautas que incluyan asparaginasa, se pueden producir mielosupresión, que podría afectar a las tres líneas celulares, e infecciones. El tratamiento concomitante con fármacos mielosupresores o que se sabe pueden favorecer las infecciones es el principal factor que contribuye a estos procesos y se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión e infección

Vincristina

La toxicidad de la vincristina se puede sumar a la de la asparaginasa si ambos fármacos se administran de forma concomitante. Por tanto, para minimizar la toxicidad se debe administrar la vincristina de 3 a 24 horas antes de la administración de la asparaginasa.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glucocorticoides y/o anticoagulantes

El uso concomitante de glucocorticoides y/o anticoagulantes con asparaginasa puede aumentar el riesgo de alteraciones de los parámetros de la coagulación

Esto puede favorecer la tendencia a la hemorragia (anticoagulantes) o la trombosis (glucocorticoides). Es preciso pues actuar con precaución cuando se administran simultáneamente glucocorticoides o anticoagulantes (p. ej., cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos).

Metotrexato (MTX)

Se ha observado que la inhibición de la síntesis proteica secundaria a la disminución de la concentración de asparagina inducida por la asparaginasa atenúa el efecto citotóxico del MTX, ya que la replicación celular es necesaria para la actividad antineoplásica de este fármaco. Este antagonismo tiene lugar si la asparaginasa se administra antes o conjuntamente con el metotrexato. Por el contrario, los efectos antitumorales del metotrexato aumentan cuando la asparaginasa se administra 24 horas después del tratamiento con metotrexato. Se ha observado que esta pauta terapéutica reduce los efectos gastrointestinales y hemáticos del metotrexato.

Citarabina

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* en el laboratorio indican que la eficacia de la citarabina a dosis altas disminuye cuando se administra antes la asparaginasa. Sin embargo, cuando la asparaginasa se administró después de la citarabina se observó un efecto sinérgico, que fue más notable con un intervalo de unas 120 horas entre ambos tratamientos.

Vacunación

La vacunación simultánea con vacunas atenuadas aumenta el riesgo de infección grave. Por tanto, la inmunización con vacunas atenuadas se debe realizar por lo menos 3 meses después de finalizar el ciclo de tratamiento antileucémico.

Vía de administración: Vía intravenosa después de diluir

Dosificación y Grupo etario:

Spectrila debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. Únicamente se debe

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar en un entorno hospitalario que disponga de un equipo de reanimación apropiado.

Posología

Spectrila se suele utilizar en diversos protocolos de quimioterapia combinado con otros fármacos antineoplásicos

Adultos y niños mayores de 1 año

La dosis intravenosa recomendada de asparaginasa es de 5000 unidades por metro cuadrado (U/m²) de superficie corporal cada tres días.

El tratamiento se debe controlar según la actividad mínima de la asparaginasa en suero medida tres días después de la administración de Spectrila. Si los valores de la actividad de asparaginasa no logran alcanzar los niveles objetivo, se podría considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa

Se dispone de pocos datos acerca de la eficacia y la seguridad de Spectrila en adultos.

Se dispone de muy pocos datos acerca de la eficacia y la seguridad de Spectrila en las fases de tratamiento posteriores a la inducción.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, no se debe utilizar Spectrila en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre el tratamiento de pacientes mayores de 65 años.

Niños de 0 a 12 meses

Según los pocos datos disponibles, la dosis recomendada en lactantes es la siguiente:

- Menos de 6 meses de edad: 6700 U/m² de superficie corporal

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- De 6 a 12 meses de edad: 7500 U/m² de superficie corporal

Forma de administración

Spectrila se administra exclusivamente en forma de perfusión intravenosa.

La cantidad diaria de Spectrila necesaria por paciente se puede diluir en un volumen final de 50 a 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). La solución diluida de asparaginasa se puede infundir durante 0,5 a 2 horas.

La asparaginasa no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.

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 allegado mediante radicado No. 20181261803

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

Composición:

Cada vial contiene 10.000U de r-L Asparaginasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Spectrila está indicado como componente de un tratamiento antineoplásico combinado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier preparación de asparaginasa procedente de E. coli nativa (no pegilada) o a alguno de los excipientes**
- **Pancreatitis.**
- **Insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal).**
- **Coagulopatía preexistente conocida (p. ej., hemofilia).**
- **Antecedentes de pancreatitis, hemorragia grave o trombosis grave con tratamiento previo con asparaginasa.**

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento con asparaginasa se pueden presentar las siguientes situaciones potencialmente mortales en pacientes de todos los grupos de edad:

- **Pancreatitis aguda,**
- **Hepatotoxicidad,**
- **Anafilaxis,**
- **Trastornos de la coagulación, incluida la trombosis sintomática relacionada con el uso de catéteres venosos centrales,**
- **Alteraciones hiperglucémicas.**

Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, así como los parámetros de la coagulación (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial [TTP], tiempo de protrombina [TP], antitrombina III y fibrinógeno).

Tras la administración de cualquier preparación con asparaginasa, se recomienda realizar un control riguroso de las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, glucosa en sangre y orina, parámetros de la coagulación (p. ej., TTP, TP, antitrombina III, fibrinógeno y dímeros-D), amilasa, lipasa, triglicéridos y colesterol.

Pancreatitis aguda

El tratamiento con asparaginasa se debe suspender si el paciente desarrolla una pancreatitis aguda, lo que ha ocurrido en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce una pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. Los síntomas clínicos son dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Las concentraciones de amilasa y

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lipasa séricas suelen ser elevadas, si bien en algunos pacientes pueden ser normales debido a la alteración de la síntesis proteica. El riesgo de desarrollar pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con hipertrigliceridemia grave.

En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento con cualquier tipo de preparación con asparaginasa

Hepatotoxicidad

En casos raros, se ha descrito insuficiencia hepática grave con colestasis, ictericia, necrosis hepática y fallo hepático con desenlace mortal. Antes y durante el tratamiento con asparaginasa, se deben monitorizar minuciosamente los parámetros hepáticos.

El tratamiento con asparaginasa se debe interrumpir si el paciente desarrolla insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal), hipertrigliceridemia grave, hiperglucemia o trastorno de la coagulación (p. ej., trombosis del seno venoso, hemorragia intensa).

Alergia y anafilaxia

Debido al riesgo de reacciones anafilácticas graves, la asparaginasa no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.

Antes del tratamiento, se puede llevar a cabo un test intracutáneo o administrarse una pequeña dosis intravenosa de prueba. Sin embargo, ninguno de los dos procedimientos permite predecir exactamente qué pacientes pueden experimentar una reacción alérgica.

Si aparecen síntomas de alergia, la administración de asparaginasa se debe suspender inmediatamente y administrarse el tratamiento adecuado, que puede consistir en antihistamínicos y corticoesteroides.

Trastornos de la coagulación

Debido a la inhibición de la síntesis proteica (disminución de la síntesis de los factores II, V, VII, VIII y IX, proteínas C y S, antitrombina III [AT III]) causada por la asparaginasa, pueden aparecer trastornos de la coagulación que se pueden manifestar en forma de trombosis, coagulación intravascular diseminada (CID) o hemorragias. El riesgo de trombosis parece ser más elevado que el de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia. También se han descrito trombosis sintomáticas relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales.

Aproximadamente la mitad de los acontecimientos trombóticos se localizan en los vasos cerebrales. Se puede producir trombosis del seno venoso. Los ictus isquémicos son raros.

La disminución genética o adquirida de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S, antitrombina) se ha descrito también en relación con la aparición de complicaciones vasculares.

Es importante controlar con frecuencia los parámetros de la coagulación antes y durante el tratamiento con asparaginasa.

En los casos en que se produzca una disminución de la AT III se aconseja consultar con un experto.

Hiperglucemia

La asparaginasa puede provocar hiperglucemia como consecuencia de la disminución de la producción de insulina. Puede, además, reducir la secreción de insulina en las células β pancreáticas y alterar la función del receptor de insulina. El síndrome es por lo general autolimitante. No obstante, en casos raros, puede causar una cetoacidosis diabética. El tratamiento concomitante con corticoesteroides contribuye a este efecto. Se deben controlar regularmente las concentraciones de glucosa en sangre y orina y tratarse según indicación clínica.

Fármacos antineoplásicos

La destrucción de las células tumorales inducida por la asparaginasa puede liberar grandes cantidades de ácido úrico, lo que provoca hiperuricemia. La administración simultánea de otros fármacos antineoplásicos potencia ese efecto. La alcalinización intensiva de la orina y la administración de alopurinol pueden prevenir la nefropatía por uratos.

Glucocorticoides

Se ha observado un mayor riesgo de trombosis durante el tratamiento de inducción con asparaginasa y prednisona en niños con un factor genético de riesgo protrombótico (mutaciones del factor V G1691A, variación G20210A de la



protrombina, genotipo T677T de la metilentetrahidrofolato-reductasa [MTHFR], aumento de lipoproteína A, hiperhomocisteinemia).

Anticonceptivos

Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica

Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Spectrila en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo.

Exámenes de control recomendados para pacientes de todos los grupos de edad

Actividad de la asparaginasa

Puede ser recomendable la medición del nivel de actividad de la asparaginasa en suero o plasma para descartar la reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. Preferiblemente, los niveles se deben medir tres días después de la última administración de la asparaginasa, es decir, por lo general justo antes de administrar la siguiente dosis. Unos niveles bajos de actividad de la asparaginasa suelen ir acompañados de la aparición de anticuerpos anti-asparaginasa. En estos casos, se debe considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa. Se recomienda consultar primero con un experto.

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con asparaginasa. Puesto que la proteína sérica es importante para la función de fijación y transporte de algunas sustancias activas, se debe controlar regularmente el nivel de albúmina sérica.

Hiperamoniemia

Se debe medir la concentración plasmática de amoníaco de todos los pacientes con síntomas neurológicos sin explicación o vómitos prolongados o intensos.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de hiperamonemia con síntomas clínicos graves, se deben instaurar medidas terapéuticas y farmacológicas que reduzcan rápidamente la concentración plasmática de amoníaco (p. ej., restricción proteica y hemodiálisis), inviertan el estado catabólico y aumenten la eliminación de desechos nitrogenados, y consultar con un especialista.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se puede presentar en raras ocasiones durante el tratamiento con asparaginasa. Este síndrome se caracteriza por la aparición en la resonancia magnética (RM) de lesiones/edema reversibles (de unos días a meses de duración), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas del SLPR son esencialmente elevación de la presión arterial, convulsiones, cefaleas, alteraciones del estado mental y pérdida de agudeza visual (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima). Se desconoce si el SLPR es causado por la asparaginasa, los tratamientos concomitantes o las enfermedades subyacentes.

El SLPR se trata con tratamiento sintomático, incluidas las medidas para el tratamiento de las convulsiones. Puede ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de los fármacos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se recomienda consultar con un experto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas mientras estén recibiendo una pauta de quimioterapia que contenga asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo que no sean anticonceptivos orales. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les debe recomendar que no intenten engendrar un hijo mientras están recibiendo tratamiento con asparaginasa. Se desconoce cuál es el período de tiempo que debe transcurrir tras el tratamiento con asparaginasa para que el embarazo o engendrar un hijo sea seguro. Como medida de precaución se recomienda esperar durante tres meses tras la finalización del tratamiento. No obstante, se debe considerar también el tratamiento con otros fármacos quimioterápicos.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

No hay datos relativos al uso de la asparaginasa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con la asparaginasa, pero en los estudios realizados con otras preparaciones de asparaginasa en ratones, ratas, pollos y conejos, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios con animales y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Spectrila no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el uso de asparaginasa.

Lactancia

Se desconoce si asparaginasa se excreta en la leche materna. No obstante, dado que en los lactantes se pueden manifestar posibles reacciones adversas graves, el tratamiento con Spectrila se debe interrumpir durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de asparaginasa sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spectrila sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, especialmente por sus posibles efectos sobre los sistemas nervioso y gastrointestinal

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La toxicidad primaria de la asparaginasa deriva de las reacciones inmunitarias causadas por la exposición a las proteínas bacterianas. Las reacciones de hipersensibilidad van desde el rubor transitorio o el exantema y la urticaria, hasta el broncoespasmo, el angioedema y la anafilaxia.

Además, el tratamiento con asparaginasa puede originar alteraciones en los sistemas orgánicos con altos niveles de síntesis proteica. La reducción de la síntesis proteica puede causar predominantemente alteración hepática, pancreatitis aguda, disminución de la producción de insulina acompañada de hiperglucemia, reducción de la producción de factores de la coagulación (en especial, fibrinógeno y antitrombina III) que provoca trastornos de la



coagulación (trombosis, hemorragias), y disminución de la producción de lipoproteínas que provoca hipertrigliceridemia.

Las reacciones adversas más graves de Spectrila incluyen reacciones graves de hipersensibilidad como el shock anafiláctico (raro), acontecimientos tromboembólicos (frecuentes), pancreatitis aguda (frecuente) y hepatotoxicidad grave, p. ej., ictericia, necrosis hepática e insuficiencia hepática (raro).

Las reacciones adversas de Spectrila observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia, hipoalbuminemia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, edema, fatiga y cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej., transaminasas, bilirrubina, lípidos sanguíneos y parámetros de la coagulación).

Dado que Spectrila se suele utilizar en tratamientos de combinación con otros fármacos antineoplásicos, resulta a menudo difícil diferenciar sus propios efectos indeseables de los de otros medicamentos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, que aparecen en la tabla 1, se han compilado a partir de ensayos clínicos realizados con Spectrila en 125 niños con leucemia linfoblástica aguda de nuevo diagnóstico, así como a partir de la experiencia postcomercialización con otras preparaciones de asparaginasa procedente de E. coli tanto en niños como en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad:

Las frecuencias en esta tabla se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia y síntoma
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes Coagulación intravascular diseminada (CID), anemia, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes Hipersensibilidad, incluido rubor, exantema, hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea Frecuentes Hipersensibilidad, incluido broncoespasmo Raros Shock anafiláctico
Trastornos endocrinos	Muy raros Hipotiroidismo secundario, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hiperglucemia, hipoalbuminemia Frecuentes Hipoglucemia, disminución del apetito, pérdida de peso Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamonemia Raros Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Signos y síntomas neurológicos, incluido agitación, mareo y somnolencia Poco frecuentes Cefaleas Raros Ictus isquémico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), convulsiones, alteraciones del estado de consciencia, incluido el coma Muy raros Temblor
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Pancreatitis aguda Raros Pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrotizante, parotiditis Muy raros Pancreatitis con desenlace mortal, pseudoquiste pancreático

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	Raros Insuficiencia hepática con desenlace potencialmente mortal, necrosis hepática, colestasis, ictericia Frecuencia no conocida Esteatosis hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Edema, fatiga Frecuentes Dolor (dolor de espalda, dolor articular)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas, bilirrubina en sangre, fosfatasa alcalina en sangre, colesterol en sangre, triglicéridos en sangre, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), actividad de la lipoproteína lipasa, urea en sangre, amoníaco, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre. Disminución de las concentraciones sanguíneas de antitrombina III, fibrinógeno, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas totales Frecuentes Aumento de la amilasa y la lipasa; anomalías en el electroencefalograma (EEG) (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunitario

Spectrila puede inducir la formación de anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgE). Estos anticuerpos pueden generar reacciones alérgicas clínicas, inactivar la actividad enzimática o acelerar la eliminación de la asparaginasa.

Las reacciones alérgicas se pueden manifestar en forma de rubor, exantema, dolor (dolor articular, dolor de espalda y dolor abdominal), hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea, broncoespasmo e incluso shock anafiláctico.

La probabilidad de que se produzcan reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas; sin embargo, en casos muy raros, las reacciones se pueden producir con la primera dosis de asparaginasa. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa tuvieron lugar durante las fases posteriores del tratamiento (tratamiento de reinducción, intensificación diferida).

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico en niños con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.5/ALL) se observaron las siguientes frecuencias de reacciones alérgicas (tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con reacciones alérgicas (MC-ASP.5/ALL; conjunto de análisis de seguridad)

Grupo de tratamiento	Spectrila	Asparaginasa de referencia
Número de pacientes	97	101
Reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Cualquier reacción alérgica* en las 24 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	16 (16 %)	24 (24 %)

*Se incluyen todas las reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa y todas las reacciones adversas según los términos del CTCAE para síncope (desmayo), hipotensión, erupción, rubor, prurito, disnea, reacción en el lugar de la inyección u obstrucción de las vías respiratorias en las 24 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa.

No se observó ninguna reacción alérgica en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con Spectrila (estudio MC-ASP.6/INF).

En caso de aparición de síntomas alérgicos, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Spectrila

Inmunogenicidad

En un estudio con niños y adolescentes de entre 1 y 18 años con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.5/ALL), hasta el día 33 del tratamiento de inducción, 10 pacientes en el grupo de Spectrila (10,3 %) y 9 en el grupo de referencia (8,9 %) presentaron un resultado positivo para anticuerpos anti-asparaginasa al menos en uno de los puntos temporales.

Un porcentaje comparable de pacientes de ambos grupos desarrolló anticuerpos anti-asparaginasa antes del inicio de la fase de tratamiento posterior a la inducción (Spectrila 54,6 % con asparaginasa frente al 52,5 % con asparaginasa procedente de E. coli de referencia).



La mayoría de los anticuerpos anti-asparaginasa se desarrollaron en el lapso de tiempo entre la última perfusión de asparaginasa del día 33 y el inicio del tratamiento posterior a la inducción del día 79.

No se detectaron anticuerpos anti-asparaginasa en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con Spectrila (estudio MC-ASP.6/INF).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo secundario transitorio, probablemente debido a una reducción de la concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina causada por la inhibición de la síntesis proteica inducida por la Asparaginasa

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con Asparaginasa. Como consecuencia de la hipoalbuminemia se pueden formar edemas.

Dislipidemia

Los pacientes tratados con asparaginasa presentan de forma muy frecuente alteraciones de leves a moderadas de las concentraciones de lípidos sanguíneos (p. ej., aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción VLDL y disminución de la fracción LDL, elevación de la actividad de la lipoproteína lipasa) que, en la mayoría de los casos, no se manifiestan con síntomas clínicos. La administración simultánea de glucocorticoides puede contribuir a estas alteraciones. No obstante, en casos raros se ha notificado hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1000 mg/dl) que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. La hiperlipidemia asociada con la asparaginasa se debe tratar en función de su gravedad y de los síntomas clínicos.

Hiperamonniemia

Aunque con poca frecuencia, se ha notificado también la aparición de hiperamonniemia en pacientes que reciben protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa, especialmente si presentan además insuficiencia hepática. En casos muy raros, se ha notificado hiperamonniemia grave que puede inducir alteraciones neurológicas, como convulsiones y coma.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia e hipoglucemia

Durante el tratamiento con asparaginasa, las alteraciones de la función pancreática endocrina son muy frecuentes y se manifiestan predominantemente como hiperglucemia. Estos episodios suelen ser transitorios.

En casos raros, se han notificado cuadros de cetoacidosis diabética.

Se ha observado frecuentemente hipoglucemia, generalmente sin síntomas clínicos, en pacientes tratados con asparaginasa. Se desconoce el mecanismo que conduce a esta reacción.

Trastornos del sistema nervioso

Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central que se han observado en pacientes tratados con protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa se incluyen alteraciones en el EEG, convulsiones, mareo, somnolencia, coma y cefaleas.

Se desconocen las causas exactas de estos trastornos del sistema nervioso, si bien se pueden descartar la hiperamoniemia y la trombosis del seno venoso.

En casos raros, se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) durante el tratamiento con pautas terapéuticas con asparaginasa.

Trastornos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes en los pacientes tratados con pautas terapéuticas que contienen asparaginasa, pero acostumbran a ser de intensidad leve. También se ha notificado la aparición de anorexia, pérdida del apetito, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

La pancreatitis aguda aparece en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. En determinadas publicaciones médicas se han notificado algunos casos de parotiditis inducida por la asparaginasa.

Población pediátrica

Se dispone de pocos datos acerca de la seguridad de Spectrila en lactantes menores de 1 año de edad.

Adultos y otras poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desde un punto de vista cualitativo, se observan las mismas reacciones adversas inducidas por la asparaginasa en adultos y en niños; no obstante, se sabe que algunos de estos efectos adversos (p. ej., los acontecimientos tromboembólicos) ocurren con mayor frecuencia en los pacientes adultos que en la población pediátrica.

Debido a una mayor frecuencia de enfermedades concurrentes, como insuficiencia hepática y/o renal, los pacientes >55 años de edad suelen tolerar peor el tratamiento con asparaginasa que los pacientes pediátricos.

Interacciones:

General

La asparaginasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos debido a su efecto sobre la función hepática, por ejemplo, aumento de la hepatotoxicidad con fármacos potencialmente hepatotóxicos, aumento de la toxicidad con medicamentos que se metabolizan en el hígado o que se fijan a las proteínas plasmáticas, y alteración de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se fijan a las proteínas plasmáticas. Por esta razón, se recomienda precaución en pacientes que reciben otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.

Los parámetros hepáticos se deben monitorizar siempre que se administren medicamentos potencialmente hepatotóxicos al mismo tiempo que la asparaginasa

Fármacos mielosupresores

Durante el tratamiento con pautas que incluyan asparaginasa, se pueden producir mielosupresión, que podría afectar a las tres líneas celulares, e infecciones. El tratamiento concomitante con fármacos mielosupresores o que se sabe pueden favorecer las infecciones es el principal factor que contribuye a estos procesos y se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión e infección

Vincristina

La toxicidad de la vincristina se puede sumar a la de la asparaginasa si ambos fármacos se administran de forma concomitante. Por tanto, para minimizar la toxicidad se debe administrar la vincristina de 3 a 24 horas antes de la administración de la asparaginasa.



Glucocorticoides y/o anticoagulantes

El uso concomitante de glucocorticoides y/o anticoagulantes con asparaginasa puede aumentar el riesgo de alteraciones de los parámetros de la coagulación

Esto puede favorecer la tendencia a la hemorragia (anticoagulantes) o la trombosis (glucocorticoides). Es preciso pues actuar con precaución cuando se administran simultáneamente glucocorticoides o anticoagulantes (p. ej., cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos).

Metotrexato (MTX)

Se ha observado que la inhibición de la síntesis proteica secundaria a la disminución de la concentración de asparagina inducida por la asparaginasa atenúa el efecto citotóxico del MTX, ya que la replicación celular es necesaria para la actividad antineoplásica de este fármaco. Este antagonismo tiene lugar si la asparaginasa se administra antes o conjuntamente con el metotrexato. Por el contrario, los efectos antitumorales del metotrexato aumentan cuando la asparaginasa se administra 24 horas después del tratamiento con metotrexato. Se ha observado que esta pauta terapéutica reduce los efectos gastrointestinales y hemáticos del metotrexato.

Citarabina

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* en el laboratorio indican que la eficacia de la citarabina a dosis altas disminuye cuando se administra antes la asparaginasa. Sin embargo, cuando la asparaginasa se administró después de la citarabina se observó un efecto sinérgico, que fue más notable con un intervalo de unas 120 horas entre ambos tratamientos.

Vacunación

La vacunación simultánea con vacunas atenuadas aumenta el riesgo de infección grave. Por tanto, la inmunización con vacunas atenuadas se debe realizar por lo menos 3 meses después de finalizar el ciclo de tratamiento antileucémico.

Vía de administración: Vía intravenosa después de diluir

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Spectrila debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. Únicamente se debe administrar en un entorno hospitalario que disponga de un equipo de reanimación apropiado.

Posología

Spectrila se suele utilizar en diversos protocolos de quimioterapia combinado con otros fármacos antineoplásicos

Adultos y niños mayores de 1 año

La dosis intravenosa recomendada de asparaginasa es de 5000 unidades por metro cuadrado (U/m²) de superficie corporal cada tres días.

El tratamiento se debe controlar según la actividad mínima de la asparaginasa en suero medida tres días después de la administración de Spectrila. Si los valores de la actividad de asparaginasa no logran alcanzar los niveles objetivo, se podría considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa

Se dispone de pocos datos acerca de la eficacia y la seguridad de Spectrila en adultos.

Se dispone de muy pocos datos acerca de la eficacia y la seguridad de Spectrila en las fases de tratamiento posteriores a la inducción.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, no se debe utilizar Spectrila en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre el tratamiento de pacientes mayores de 65 años.

Niños de 0 a 12 meses

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Según los pocos datos disponibles, la dosis recomendada en lactantes es la siguiente:

- **Menos de 6 meses de edad: 6700 U/m² de superficie corporal**
- **De 6 a 12 meses de edad: 7500 U/m² de superficie corporal**

Forma de administración

Spectrila se administra exclusivamente en forma de perfusión intravenosa.

La cantidad diaria de Spectrila necesaria por paciente se puede diluir en un volumen final de 50 a 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). La solución diluida de asparaginasa se puede infundir durante 0,5 a 2 horas.

La asparaginasa no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181261803.

En cuanto al plan de gestión de riesgos versión 11, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que pueden incluir un programa de seguimiento a pacientes y en el cual se contemple la monitorización de los riesgos descritos con el fin de proteger y promover la salud de la población a ser tratada y allegarlo junto con la solicitud del registro sanitario

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

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.2.1. **REDDITUX® 500 MG / ML SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION**

Expediente : 20113058
Radicado : 2017189156 / 20181138250 / 20181024552
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Composición:

Cada vial por 50mL de Solución concentrada contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia
- Redditux en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP
- Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
- Tratamiento en primera línea de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia
- Redditux en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria
- Redditux están indicado, en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias antagonistas de TNF. Se ha demostrado que Redditux reduce la tasa de progresión del daño en las articulaciones medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Redditux está indicado para el tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Citoplásmicos Antineutrófilos) asociado con granulomatosis con poliangeítis (GPA) también conocida como granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica (MPA), en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos Cardíacos

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad Hematológica

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMEs (Fármacos Modificadores de Enfermedad)

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide indica que un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque los datos presentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

Pacientes con artritis reumatoide (AR) y pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Se desconoce la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes distintas de la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a ANCA [Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (MPA)].

Reacciones relacionadas con la perfusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con glucocorticoides por vía i.v redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver sección eventos adversos).

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la infusión eran leves o moderadas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab IV que la infusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de estas que se notificaron correspondieron a la primera infusión del primer ciclo (ver sección Eventos adversos). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de Rituximab IV y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con VAA [Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)] eran similares a las observadas en los pacientes con AR (ver sección Vasculitis asociada a ANCA - Eventos adversos). En los pacientes con VAA, Rituximab se administró en combinación con altas dosis de glucocorticoides i.v. (ver sección Posología y método de administración), que redujeron la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver información de la indicación para AR arriba).

Anafilaxia / reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas de otro tipo tras la administración i.v. de proteína a pacientes. Durante la administración intravenosa de Rituximab, es preciso disponer de medicamento para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. Ej., Epinefrina, antihistamínicos, glucocorticosteroides) en el caso de que sobrevengan.

Episodios cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de Rituximab IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes con LNH tratados con Rituximab IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las infusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (consulte las reacciones relacionadas con la infusión más arriba).

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con Rituximab IV. Rituximab IV no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. Ej., En caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de Rituximab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (ver sección Eventos adversos). A los pacientes que sufren una infección tras el tratamiento con Rituximab IV, se les someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

Entre los pacientes con AR y VAA [granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)] tratados con Rituximab IV, se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

La prueba para la detección de hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab según las directrices locales. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, se ha informado (véase la sección Experiencia post-comercialización). Si tal reacción tiene una relación causal con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva letal tras la utilización de Rituximab IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios, pero no todos los casos notificados presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunosupresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con Rituximab IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con Rituximab IV o la depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta de las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con Rituximab y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab IV.

En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con Rituximab IV y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tetanos (39% frente al 42%) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% o por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



80%) cuando se administraban al menos 6 meses después de Rituximab IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar el próximo ciclo de Rituximab IV.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab IV a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones obtenidas antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no pretratados con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab a pacientes no tratados anteriormente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

Reacciones Adversas:

Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAF) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30-50 % de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.
- Infecciones, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.

Otras RAF graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

En siguiente tabla están incluidas las frecuencias de las RAF notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las RAF identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocidas”.

Tabla 1: Resumen de las RAF notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis,		infecciones virales graves ² Pneumocystis jirovecii	LMP	

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
		hepatitis B ¹				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM ³	neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disguesia (alteración del gusto)		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo,			pérdida grave de visión ⁵	

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
		conjuntivitis				
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición ⁵
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio ⁴ y ⁶ , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardiacos graves ⁴ y ⁶	insuficiencia cardiaca ⁴ y ⁶	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial ⁷	insuficiencia respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia,	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
		anorexia, irritación de garganta				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
<p>Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (\geq del grado 3 de NCI criterios comunes de</p>						

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
<p>toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.</p> <p>¹ incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria.</p> <p>² ver también más abajo la sección infección</p> <p>³ ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas</p> <p>⁴ ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales</p> <p>⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab</p> <p>⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia.</p> <p>La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión</p> <p>⁷ Incluye casos mortales</p> <p>⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)</p>						

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, pirexia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrilación ventricular, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con rituximab se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas Hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Eventos neurológicos

Durante el periodo de tratamiento cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con Rituximab en combinación con quimioterapia, pueden presentarse casos de dolor abdominal, obstrucción y perforación gastrointestinal. En los informes postcomercialización, el tiempo promedio para la perforación gastrointestinal documentada fue de 6 (rango 1-77) días en pacientes con LNH. Evaluar si aparecen síntomas de obstrucción como dolor abdominal o vómitos repetidos.

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En pacientes tratados con Rituximab pueden presentarse reacciones mucocutáneas, algunas con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica. El inicio de estas reacciones ha sido variable e incluye notificaciones con inicio el primer día de exposición a Rituximab. Suspender Rituximab en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea grave. No ha sido determinada la seguridad de la readministración de Rituximab a pacientes con reacciones mucocutáneas severas.

Subpoblaciones de pacientes –Rituximab en monoterapia

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAF de todos los grados y las RAF grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky

Existe una mayor incidencia en las RAF de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAF de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron RAF, en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAF al momento de la exposición inicial (cualquier grado y RAF de grado 3/4).

Subpoblación de pacientes – Rituximab como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en artritis reumatoide

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la siguiente Tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras



(<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en reacciones relacionadas a la perfusión (RRP). El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección de advertencias y precauciones especiales de uso) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia tardía ²	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmunológico	³ reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión,		³ reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado,		
Trastornos generales y					

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones en el Lugar de administración	nauseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco , hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles	disminución de los niveles de			

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	de IgM ⁴	IgG ⁴			
<p>¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.</p> <p>² Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.</p> <p>³ Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.</p> <p>⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.</p> <p>⁵ Incluye casos mortales</p>					

Ciclos Múltiples

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAF tras la primera exposición a rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la perfusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de RA y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (reacciones relacionadas con la perfusión, ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab.

La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP. Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción



grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección método de administración y advertencias especiales y precauciones de uso). En el escenario de postcomercialización, se han notificado reacciones graves con el uso de rituximab relacionadas con la perfusión que produjeron la muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-años en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v, fueron del 4 por 100 pacientes-años La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de rituximab comparando con el brazo de control.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva que produjeron la muerte tras el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Vasculitis. En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab.

Cardiovasculares

Se notificaron reacciones cardiacas graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardiacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab. En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Experiencia de vasculitis asociada a ANCA (AAV) tomada de los estudios clínicos
En el estudio clínico de AAV, 99 pacientes fueron tratados con rituximab IV (375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 fueron todos los eventos adversos informados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de rituximab. Las frecuencias en la Tabla 4 corresponden a la categoría muy común ($\geq 1/10$).

Tabla 4: Incidencia de las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) al mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con rituximab IV

Reacciones Adversas	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)
Infecciones e infestaciones infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales Náuseas Diarrea	18 (18,2%) 17 (17,2%)	20 (20,4%) 12 (12,2%)
Trastornos del Sistema Nervioso Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Espasmos musculares Artralgia	17 (17,2%) 13 (13,1%)	15 (15,3%) 9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia leucopenia	16 (16,2%) 10 (10,1%)	20 (20,4%) 26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico Fatiga	16 (16,2%) 13 (13,1%)	6 (6,1%) 21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos Epistaxis Disnea	13 (13,1%) 11 (11,1%) 10 (10,1%)	11 (11,2%) 6 (6,1%) 11 (11,2%)

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

El diseño del estudio permitió el tratamiento cruzado o de acuerdo con el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en el período de 6 meses del estudio.

- Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.
- Las reacciones más comúnmente reportadas en el grupo de rituximab consistieron en liberación de citocina, irritación de la garganta y síndrome de temblor.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

Se ha producido toxicidad renal en pacientes que experimentan síndrome de lisis tumoral y en pacientes con tratamiento concomitante de cisplatino administrado para LNH durante ensayos clínicos. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe monitorizar de cerca los signos de insuficiencia renal e interrumpir el tratamiento con Rituximab en pacientes con aumento de la creatinina sérica u oliguria.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Dosificación y Grupo etario:

Redditux sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Redditux.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Redditux no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de las perfusiones de Redditux para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

Posología

Linfoma folicular no Hodgkin

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



/ refractaria con LNH folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Redditux debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis recomendada de Redditux utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída/refractaria

La dosis recomendada de Redditux como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Redditux en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrado como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Redditux en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Redditux en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

Redditux debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Redditux con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Redditux. Cuando Redditux se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de rituximab.

Artritis reumatoide

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ciclo de Redditux se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de rituximab es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16- 24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Método de Administración

La solución preparada de Redditux se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección eventos adversos) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores

Las perfusiones posteriores de Redditux se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de rituximab de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores. En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la perfusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la perfusión más rápida.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) también conocida como Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica (MPA) en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Solamente para formulación intravenosa

Como premedicación siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (por ejemplo, acetaminofén) y un antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) antes de cada perfusión/administración de Redditux.

La dosis recomendada de Redditux para el tratamiento de VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal en perfusión i.v., una vez a la semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis, se recomienda metilprednisolona a una dosis i.v. de 1000 mg/día durante 1-3 días en combinación con Redditux, seguido de prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día (no debe excederse 80 mg/día, disminuida progresivamente tan pronto como sea posible según el estado clínico) durante el tratamiento con Redditux y posteriormente.

Primera perfusión: se recomienda una tasa inicial de perfusión de Redditux de 50 mg/h, actualizable posteriormente a una velocidad de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores: las perfusiones posteriores de Redditux se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h, aumentándola a 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante y tras el tratamiento con Redditux.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019002261 emitido mediante Acta No. 13 de 2018, numeral 3.2.2.1 con el fin de:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se revoque en todas y cada una de sus partes la resolución No. 2019002261 del 25 de enero de 2019, por medio del cual se negó la Evaluación Farmacológica, Inserto e Información para Prescribir Versión PI-RI-CO-01-12/17 para el producto Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión.
- En consecuencia el Artículo Primero de la resolución No 2019002261 del 25 de enero de 2019, deberá contener la aprobación de la Evaluación Farmacológica, Inserto e Información para Prescribir Versión PI-RI-CO-01-12/17 para el producto Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados en el recurso de reposición con número de radicado 20191024552, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., y por tanto recomienda negar el producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes respecto a calidad especificadas en el Auto No. 2018007140. La carencia de esta información no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. BOTEMIB 1.0 MG BOTEMIB 2.5 MG BOTEMIB®

Expediente : 20111776 / 20091371 / 20055216
Radicado : 20191022710 / 20191022713 / 20191022716
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición:

Cada vial contiene 1.0 mg de Bortezomib

Cada vial contiene 2.5 mg de Bortezomib

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 3.5 mg de Bortezomib

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Para los expedientes 20111776 / 20091371

Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Para el expediente 20055216

Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Terapia combinada para el tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes con recidiva.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 20111776 / 20091371

Hipersensibilidad al Bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal. Bortezomib no debe ser usado en niños y adolescentes, a raíz de la experiencia limitada actualmente disponible.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico antes de usar Bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación: valores bajos de glóbulos rojos o blancos. Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre. Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito.

Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado. Problemas de riñón. Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado). Adormecimiento, hormigueo o

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor en las manos o pies (neuropatía) en algún momento en el pasado. Problemas con el corazón o con la presión sanguínea. Falta de aliento o tos. Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con Bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas.

Bortezomib no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por tanto, el fármaco no debe administrarse a pacientes pediátricos en tanto no se disponga de nuevos datos. No se dispone de datos clínicos sobre su uso en mujeres embarazadas. No se ha investigado por completo el potencial teratogéno de Bortezomib.

Los hombres y las mujeres, con capacidad de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la terapia con Bortezomib. Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, necesitará ser informada de los posibles riesgos para el feto. No se sabe si se excreta en la leche humana. Se desaconseja la lactancia materna durante su uso.

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los ancianos. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas; en consecuencia, se aconseja precaución durante la administración del Bortezomib a tales pacientes. En ausencia de datos, Bortezomib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Para el expediente 20055216

Hipersensibilidad al Bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal. Bortezomib no debe ser usado en niños y adolescentes, a raíz de la experiencia limitada actualmente disponible.

Precauciones y advertencias: hable con su médico antes de usar Bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación: valores bajos de glóbulos rojos o blancos. Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre. Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito. Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado. Problemas de riñón. Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado). Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algún momento en el pasado. Problemas con el corazón o con la presión sanguínea. Falta de aliento o tos. Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con Bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas.

Indicaciones:

Para los expedientes 20111776 / 20091371

Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Para el expediente 20055216

Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Terapia combinada para el tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes con recidiva.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión SCM19050-22/01/19

Nuevas indicaciones:

Botemib está indicado en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Botemib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a *Bortezomib*, al manitol, al boro o alguno de los componentes de Botemib.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre *Bortezomib* en combinación con otros medicamentos consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Botemib no se debe administrar por vía intratecal.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidad gastrointestinal: la toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). La toxicidad hematológica más frecuente es una trombocitopenia transitoria, las plaquetas pueden descender aproximadamente en el día 11 de cada ciclo del tratamiento y por lo general se recupera hasta el valor basal para el próximo ciclo. La gravedad de la trombocitopenia se relaciona con el recuento pre-tratamiento de plaquetas. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantiene

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consistente durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hay evidencia de trombocitopenia acumulativa.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Botemib. El tratamiento debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{L}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{L}$. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster: Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib. ya que se ha reportado una incidencia aumentada de la reactivación del virus herpes zóster f en pacientes tratados con Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB): cuando se usa Bortezomib en combinación con rituximab, antes de iniciarse el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica: El tratamiento con Bortezomib puede originar una neuropatía periférica, que es, predominantemente sensitiva. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben BOTEMI B en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos

Convulsiones: en pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión: El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomi. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Trastornos Cardíacos: Durante el tratamiento con Bortezomib se puede observar en un bajo porcentaje, la exacerbación o desarrollo agudo de insuficiencia cardíaca

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Deben ser controlados minuciosamente aquellos pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares: Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/ riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. En pacientes que reciben Bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Lisis Tumoral: Debido a que Botemib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, puede haber síntomas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Medicamentos concomitantes: Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos: se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Anticoncepción en hombres y mujeres: los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo: no se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de Bortezomib. En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.

Botemib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con BOTE MIB.

Si se decide usar BOTEMI B durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban BOTEMI B en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Lactancia: se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con Botemib.

Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

Si se le administra Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple o linfoma de células del manto, informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes: calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones, dolores de cabeza, dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco, presión arterial, alta, cansancio, desmayo, tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con Botemib puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Botemib, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentar una reducción en el número de: plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado); glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez; glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Si se le administra Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio, reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba), fiebre, sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito, estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave), diarrea: si aparece es importante que beba más agua de lo habitual, su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea, agotamiento (cansancio), sensación de debilidad, dolor muscular, dolor óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes): presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie que podría dar lugar a desmayos, presión arterial alta, disminución del funcionamiento de los riñones, dolor de cabeza, sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento, escalofríos. Infecciones, incluidas: neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal, herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo). Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio. Diferentes tipos de erupciones, picor de piel, bultos en la piel o piel seca, rubor facial o rotura de capilares pequeños, enrojecimiento de la piel, deshidratación. Ardor de estómago, hinchazón, eructo, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales, alteración del funcionamiento del hígado, llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta, pérdida de peso, pérdida del gusto. Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades. Visión borrosa, infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis). Hemorragias nasales. Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación. Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes): insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca. Fallo de los riñones, inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones, problemas de coagulación sanguínea, circulación insuficiente, inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón. Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis. Deposiciones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina. Trastornos cerebrovasculares, parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas. Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula. Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno, algunos de ellos son: dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante, hipo, trastornos del habla. Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos. Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria, hipersensibilidad, pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos. Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua, hiperactividad de la glándula tiroides, incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina. Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo. Hinchazón de ganglios linfáticos, rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle, pérdida del pelo y textura anormal del pelo, reacciones alérgicas, enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección. Dolor de boca, infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre. Infecciones cutáneas, infecciones por bacterias y virus, infección dental, inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares, dolor de los genitales,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



problemas para lograr una erección, aumento de peso, sed, hepatitis, trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección, reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas, moretones, caídas y heridas, inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido, quistes benignos. Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes): problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho, rubor, decoloración de las venas. Inflamación de los nervios espinales, problemas con los oídos, hemorragia del oído, hipoactividad de la glándula tiroidea. Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas), cambios o anomalías de la función intestinal, hemorragia cerebral, coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia). Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso. Trastornos de las mamas. Desgarro vaginal. Inflamación de los genitales. Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol. Demacración o pérdida de masa corporal. Aumento del apetito. Fístula. Derrame articular. Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales). Fractura. Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones. Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado. Cáncer de riñón. Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis. Cáncer de piel. Palidez de la piel. Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. Reacción anormal a las transfusiones de sangre. Pérdida parcial o total de la visión. Pérdida de libido. Babeo. Ojos saltones, sensibilidad a la luz. Respiración acelerada. Dolor rectal. Cálculos biliares. Hernia. Heridas. Uñas débiles o quebradizas. Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales. Coma. Úlceras intestinales. Fallo multiorgánico y muerte.

Si se le administra Botemib junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): Neumonía. Pérdida de apetito. Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio. Náuseas o vómitos. Diarrea. Úlceras en la boca. Estreñimiento. Dolor muscular, dolor óseo. Pérdida del pelo y textura anormal del pelo. Agotamiento, sensación de debilidad. Fiebre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo), infección por virus Herpes, infecciones por bacterias y virus. infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal, infecciones por hongos. Hipersensibilidad (reacción alérgica). Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina. Retención de líquidos. Dificultad o problemas para dormir, pérdida del conocimiento, alteración del nivel de conciencia, confusión, sensación de mareo. Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores. Visión anormal, visión borrosa. Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial alta o baja, disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos. Dificultad al respirar con el ejercicio, tos. Hipo. Zumbido en los oídos, molestias en los oídos. Hemorragia de intestino o estómago, ardor de estómago, dolor de estómago, hinchazón, dificultad para tragar, infección o inflamación de estómago e intestino, dolor de estómago, llagas en la boca o labio, dolor de garganta, alteración del funcionamiento del hígado. Picor de piel, enrojecimiento de la piel, erupción. Espasmos musculares, dolor de las extremidades. Infección de las vías urinarias. Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo. Escalofríos. Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección. Sensación de malestar general. Pérdida de peso, aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): Hepatitis. Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso. Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas. Vértigo. Pérdida de audición, sordera. Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante. Coágulos de sangre en los pulmones. Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia). Con la administración subcutánea se ha visto una menor incidencia (en comparación con la administración IV) de: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómitos, fatiga, dolor en las extremidades, neuropatías periféricas y disnea.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión SCM19050-22/01/19**

Nuevas indicaciones:

Botemib está indicado en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a *Bortezomib*, al manitol, al boro o alguno de los componentes de Botemib.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre *Bortezomib* en combinación con otros medicamentos consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Botemib no se debe administrar por vía intratecal.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidad gastrointestinal: la toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). La toxicidad hematológica más frecuente es una trombocitopenia transitoria, las plaquetas pueden descender aproximadamente en el día 11 de cada ciclo del tratamiento y por lo general se recupera hasta el valor basal para el próximo ciclo. La gravedad de la trombocitopenia se relaciona con el recuento pre-tratamiento de plaquetas. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantiene consistente durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hay evidencia de trombocitopenia acumulativa.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Botemib. El tratamiento debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{L}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{L}$. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster: Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib, ya que se ha reportado una incidencia aumentada de la reactivación del virus herpes zóster en pacientes tratados con Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB): cuando se usa Bortezomib en combinación con rituximab, antes de iniciarse el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica: El tratamiento con Bortezomib puede originar una neuropatía periférica, que es, predominantemente sensitiva. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben BOTEMI B en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Convulsiones: en pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión: El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomi. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos Cardíacos: Durante el tratamiento con Bortezomib se puede observar en un bajo porcentaje, la exacerbación o desarrollo agudo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Deben ser controlados minuciosamente aquellos pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares: Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/ riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. En pacientes que reciben Bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de Lisis Tumoral: Debido a que Botemib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, puede haber síntomas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Medicamentos concomitantes: Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos: se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Anticoncepción en hombres y mujeres: los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo: no se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de Bortezomib. En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.

Botemib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con BOTE MIB.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se decide usar BOTEMI B durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban BOTEMI B en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Lactancia: se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con Botemib.

Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

Si se le administra Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple o linfoma de células del manto, informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes: calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones, dolores de cabeza, dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presión arterial, alta, cansancio, desmayo, tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con Botemib puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Botemib, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado); glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez; glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Si se le administra Botemib para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio, reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos, fiebre, sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito, estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave), diarrea: si aparece es importante que beba más agua de lo habitual, su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea, agotamiento (cansancio), sensación de debilidad, dolor muscular, dolor óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes): presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie que podría dar lugar a desmayos, presión arterial alta, disminución del funcionamiento de los riñones, dolor de cabeza, sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento, escalofríos. Infecciones, incluidas: neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal, herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo). Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio. Diferentes

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipos de erupciones, picor de piel, bultos en la piel o piel seca, rubor facial o rotura de capilares pequeños, enrojecimiento de la piel, deshidratación. Ardor de estómago, hinchazón, eructo, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales, alteración del funcionamiento del hígado, llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta, pérdida de peso, pérdida del gusto. Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades. Visión borrosa, infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis). Hemorragias nasales. Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo, deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación. Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes): insuficiencia cardiaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardiaca. Fallo de los riñones, inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones, problemas de coagulación sanguínea, circulación insuficiente, inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón. Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis. Depositiones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina. Trastornos cerebrovasculares, parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas. Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula. Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno, algunos de ellos son: dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante, hipo, trastornos del habla. Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos. Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria, hipersensibilidad, pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos. Alteraciones

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua, hiperactividad de la glándula tiroides, incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina. Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo. Hinchazón de ganglios linfáticos, rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle, pérdida del pelo y textura anormal del pelo, reacciones alérgicas, enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección. Dolor de boca, infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre. Infecciones cutáneas, infecciones por bacterias y virus, infección dental, inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares, dolor de los genitales, problemas para lograr una erección, aumento de peso, sed, hepatitis, trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección, reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas, moretones, caídas y heridas, inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido, quistes benignos. Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes): problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho, rubor, decoloración de las venas. Inflamación de los nervios espinales, problemas con los oídos, hemorragia del oído, hipoactividad de la glándula tiroidea. Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas), cambios o anomalías de la función intestinal, hemorragia cerebral, coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia). Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso. Trastornos de las mamas. Desgarro vaginal. Inflamación de los genitales. Incapacidad para tolerar el

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consumo de alcohol. Demacración o pérdida de masa corporal. Aumento del apetito. Fístula. Derrame articular. Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales). Fractura. Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones. Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado. Cáncer de riñón. Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis. Cáncer de piel. Palidez de la piel. Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. Reacción anormal a las transfusiones de sangre. Pérdida parcial o total de la visión. Pérdida de libido. Babeo. Ojos saltones, sensibilidad a la luz. Respiración acelerada. Dolor rectal. Cálculos biliares. Hernia. Heridas. Uñas débiles o quebradizas. Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales. Coma. Úlceras intestinales. Fallo multiorgánico y muerte.

Si se le administra Botemib junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): Neumonía. Pérdida de apetito. Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio. Náuseas o vómitos. Diarrea. Úlceras en la boca. Estreñimiento. Dolor muscular, dolor óseo. Pérdida del pelo y textura anormal del pelo. Agotamiento, sensación de debilidad. Fiebre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo), infección por virus Herpes, infecciones por bacterias y virus. infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal, infecciones por hongos. Hipersensibilidad (reacción alérgica). Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina. Retención de líquidos. Dificultad o problemas para dormir, pérdida del conocimiento, alteración del nivel de conciencia, confusión, sensación de mareo. Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores. Visión anormal, visión borrosa. Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial alta o baja, disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos. Dificultad al respirar con el

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejercicio, tos. Hipo. Zumbido en los oídos, molestias en los oídos. Hemorragia de intestino o estómago, ardor de estómago, dolor de estómago, hinchazón, dificultad para tragar, infección o inflamación de estómago e intestino, dolor de estómago, llagas en la boca o labio, dolor de garganta, alteración del funcionamiento del hígado. Picor de piel, enrojecimiento de la piel, erupción. Espasmos musculares, dolor de las extremidades. Infección de las vías urinarias. Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo. Escalofríos. Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección. Sensación de malestar general. Pérdida de peso, aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

Hepatitis. Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso. Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas. Vértigo. Pérdida de audición, sordera. Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante. Coágulos de sangre en los pulmones. Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia). Con la administración subcutánea se ha visto una menor incidencia (en comparación con la administración IV) de: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómitos, fatiga, dolor en las extremidades, neuropatías periféricas y disnea.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI

Expediente : 20059321
Radicado : 20191025505
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Sociedad Inversiones Farmedicall

Composición:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 500UI de Factor VIII De Coagulación De Sangre Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales: Green VIII inj, es preparado a partir de plasma humano y con base en la información científica actual, el riesgo de infección viral de la sangre u otros patógenos teóricamente no puede ser eliminado por completo. En consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la Hepatitis A, etc.), a pacientes con hemofilia o pacientes con inmunodeficiencia. El médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente y debe explicar al paciente el riesgo de una infección viral. Después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, debe considerarse el uso mínimo.

Precauciones Especiales

- a) pacientes con deficiencia de IgA (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-IgA)
 - b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
 - c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).
- 3) precauciones generales

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- a) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepaticadeben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- b) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- c) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- d) green-viii inj. contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- e) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- f) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.
- g) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Reacciones adversas:

- Hipersensibilidad: pueden presentarse fiebre, sofocos, urticaria o síntomas anafilácticos.
- Hígado: enfermedad hepática puede ocurrir.
- Sistema digestivo Pueden presentarse vómitos, náuseas o dolor abdominal.
- Sistema neuropsiquiátrico: puede haber malestar general, disforia o dolor de cabeza.
- Lugar de inyección: puede haber dolor vascular.
- Otros: puede producirse anemia hemolítica, aumento de la presión arterial, náuseas, dolor de espalda, malestar en el pecho o conjuntiva hiperemia

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 IU / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- la tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

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. 20191025505

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

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

Revisada la versión 1.1 del plan de gestión del riesgo-PGR, por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación de los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina

3.6.2. FOSTIMON®

Expediente : 19990266

Radicado : 20181183805 / 20191027662

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 15/02/2019

Interesado : Centro De Biomedicina Reproductiva Del Valle S.A.

Composición:

Cada vial contiene 75 UI de Urofolitropina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Pacientes con endocrinopatías de origen tiroideo, suprarrenal, tumores hipofisarios, ováricos, hemorragias uterinas de origen indeterminado, uso de especialista.

Precauciones y advertencias:

Las autoinyecciones de Fostimon deben realizarse solo por pacientes motivados, entrenados y bien informados. Antes de las autoinyecciones, se le debe mostrar al paciente cómo realizar una inyección subcutánea, mostrándole dónde se puede administrar la inyección y cómo preparar la solución para inyectar.

No se han informado casos de hipersensibilidad durante ensayos clínicos con Fostimon. Sin embargo, en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a otras gonadotropinas, es posible que se produzca una reacción anafiláctica. En estos pacientes, la primera inyección de Fostimon se administrará bajo supervisión médica directa y las instalaciones de reanimación cardiopulmonar deberían estar disponibles en los alrededores.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja según corresponda y se deben evaluar contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, los pacientes deben ser evaluados para detectar hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, para los cuales se proporcionan tratamientos específicos apropiados.

Los pacientes sometidos a estimulación del crecimiento folicular pueden desarrollar hiperestimulación debido a una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo folicular

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiple. En los procedimientos de ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la aparición de la hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede convertirse en un efecto indeseable grave caracterizado por quistes ováricos grandes propensos a la ruptura. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento rara vez causa una hiperestimulación significativa a menos que se administre hCG para desencadenar la ovulación. Por lo tanto, es prudente no administrar hCG y aconsejar al paciente que se abstenga del coito o que use métodos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente la respuesta ovárica mediante ultrasonografía antes y durante el ciclo de estimulación, especialmente en pacientes con PCOD.

En pacientes sometidos a procedimientos de TAR el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados. En pacientes sometidos a un tratamiento para la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos aumenta en comparación con la concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazos múltiples, se recomiendan las ecografías y las medidas de estradiol. En pacientes anovulatorios, el riesgo de SHO y embarazo múltiple aumenta con un estradiol sérico > 900 pg / ml (3300 pmol / L) y más de 3 folículos de 14 mm o más de diámetro. En ART existe un mayor riesgo de OHSS con un estradiol sérico > 3000 pg / ml / 11000 pmol / L) y 20 o más folículos de 12 mm o más de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es > 5500 pg / ml (20200 pmol / L) y cuando hay 40 o más folículos en total, se recomienda suspender la administración de hCG.

La adherencia a la dosis recomendada de Fostimon, el régimen de administración y la monitorización cuidadosa de la terapia minimizarán la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (consulte las Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.8 Reacciones adversas).

La incidencia de la pérdida espontánea de embarazos es mayor en pacientes tratados con FSH que en la población general, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros trastornos de la fertilidad.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede eliminarse por completo cuando se administran medicamentos preparados con orina humana.

Esto también se aplica a los agentes patógenos que aún se desconocen hasta la fecha.

Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un proceso de extracción / purificación, que incluye pasos de eliminación y / o inactivación viral. Este proceso ha sido validado utilizando virus estándar, particularmente VIH, Herpesvirus y Papilomavirus.

No se informaron casos de contaminación viral asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

Reacciones adversas:

Se han observado reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

Se debe considerar la posible aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) durante un tratamiento con Fostimon.

Este síndrome puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PCOD. Los primeros síntomas del SHO son el dolor abdominal asociado con náuseas, vómitos y aumento de peso. En casos severos pero raros, es posible que el SHEO con agrandamiento de los ovarios pueda estar acompañado de ascitis o hidrotórax, así como de eventos tromboembólicos más graves. En casos raros, estos efectos también pueden ocurrir independientemente de OHSS. Si se producen los síntomas antes mencionados, se recomienda un examen médico detallado con examen de ultrasonografía.

En caso de respuesta ovárica excesiva, se debe interrumpir el tratamiento con Fostimon y se debe suspender el tratamiento con hCG para inducir la ovulación. Esto reducirá el riesgo de desarrollar OHSS.

En pacientes sometidos a tratamiento con Fostimon, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural, como es el caso con otros tratamientos para la inducción de la ovulación. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelas. En pacientes sometidos a procedimientos de fecundación in

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vitro, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la cantidad de embriones reemplazados.

En casos raros, el tromboembolismo arterial se ha asociado con un tratamiento con menotropinas humanas / gonadotropinas coriónicas. Esto puede suceder también con Fostimon.

La incidencia de la pérdida del embarazo es comparable a la incidencia en mujeres con otros trastornos de la fertilidad. El embarazo ectópico puede ocurrir en mujeres con antecedentes de trastornos tubáricos.

Interacciones:

El uso concomitante de Fostimon con otros agentes utilizados para estimular la ovulación puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso simultáneo de agonistas de GnRH para inducir la supresión hipofisaria puede necesitar el aumento de la dosis de Fostimon necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos en los estudios de Fostimon.

Vía de administración:
Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Anovulación (incluido PCOD):

El objetivo de un tratamiento con FOSTIMON es desarrollar un solo folículo maduro de De Graaf a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostimon se puede administrar mediante inyección diaria. En pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe ajustarse a la respuesta individual del paciente, evaluada midiendo el tamaño del folículo por ultrasonografía y / o niveles de estrógeno.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un régimen comúnmente utilizado comienza en 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37.5 UI (hasta 75 UI), con intervalos de 7 o 14 días preferiblemente, para lograr una respuesta adecuada pero no excesiva.

Las dosis máximas diarias de FSH generalmente no deben exceder 225 UI.

Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar a una dosis inicial más alta que en el ciclo anterior.

Una vez que se obtiene la respuesta ideal, se debe administrar una única inyección de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon. Se debe recomendar al paciente que tenga coito el día de la inyección de hCG y al día siguiente.

En caso de una respuesta excesiva, el tratamiento debe suspenderse y la hCG retenerse (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente a una dosis más baja que en el ciclo anterior.

- Hiperestimulación ovárica controlada durante ART

Un protocolo comúnmente utilizado para la superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Fostimon diariamente a partir del segundo o tercer día del ciclo. El tratamiento continúa hasta que se haya logrado un desarrollo folicular suficiente (evaluado mediante el control de las concentraciones séricas de estrógenos y / o el examen ecográfico) con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente (normalmente no más de 450 UI diarias). El desarrollo folicular adecuado generalmente se logra en promedio alrededor del décimo día de tratamiento (5 a 20 días).

Una inyección única de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG administrada 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon, para inducir la maduración folicular final.

La disminución de la hipófisis para suprimir el pico de LH endógeno y para controlar los niveles basales de LH ahora se logra comúnmente mediante la administración de una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

En un protocolo comúnmente usado, la administración de Fostimon comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento con agonista,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambos tratamientos se continúan hasta que se ha logrado un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de regulación negativa de la hipófisis con agonista

Se administran 150 a 225 UI de Fostimon durante los primeros siete días. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta ovárica 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. 2018016278 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181183805

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

3.6.3. HUMULIN® 70/30

Expediente : 46571
Radicado : 20181176968 / 20191027889
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:

Cada mL de Humulin® 70/30 contiene: 70 UI de Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante) y 30 UI de Insulina Humana (origen ADN recombinante).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo, mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

- Hipopotasemia

- La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

- La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

- La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

- En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

- La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

- Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

- El aumento de peso se ha producido con algunas terapias de insulina que incluyen Humulin® 70/30 y se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria.

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.

En caso de presentar reacciones adversas al medicamento notifíquelo a lacmass_phv@lilly.com

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Tiempos de la administración subcutánea

Humulin 70/30® debe ser administrado subcutáneamente aproximadamente 30-45 minutos antes de las comidas.

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. 2018016277 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.3.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS19NOV10 PTC v1.0 (14Feb19) allegado mediante radicado No. 20191027889
- Información para prescribir - CDS19NOV10 PTC v1.0 (14Feb19) allegado mediante radicado No. 20191027889

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de Humulin® 70/30 contiene: 70 UI de Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante) y 30 UI de Insulina Humana (origen ADN recombinante).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo, mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)
Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe



aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

- Hipopotasemia

- La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

- La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La alergia sistémica, que es muy rara ($<1/10.000$) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.
- En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato. Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.
- La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente ($1/1.000$ a $<1/100$).
- Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.
- El aumento de peso se ha producido con algunas terapias de insulina que incluyen Humulin® 70/30 y se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria.

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.

En caso de presentar reacciones adversas al medicamento notifíquelo a lacmass_phv@lilly.com

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:
No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Tiempos de la administración subcutánea

Humulin 70/30® debe ser administrado subcutáneamente aproximadamente 30-45 minutos antes de las comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS19NOV10 PTC v1.0 (14Feb19) allegado mediante radicado No. 20191027889 y la información para prescribir - CDS19NOV10 PTC v1.0 (14Feb19) allegado mediante radicado No. 20191027889

En cuanto al plan de gestión de riesgos, de acuerdo con la información allegada se considera que, los datos y documentación dan respuesta a lo solicitado.

3.6.4. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 20191013169
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa prellenada o vial de 0.5mL de suspensión contiene 1 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, cada uno conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD)); 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 4 conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD)), 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico (TT) y 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico (DT)).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y el serotipo con reacción cruzada 19A de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones:

Synflorix no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD y niños con disfunción esplénica (véase Reacciones adversas y Farmacodinamia). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix para individuos de otros grupos específicos de individuos inmunocomprometidos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso), deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix apropiada para la edad (véase Posología y administración). El uso de la vacuna neumocócica conjugada no sustituye el uso de las vacunas de polisacárido neumocócico 23-valente, que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones locales en esos niños.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

Reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix en el segundo año de vida. Asimismo, se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los ensayos, Synflorix fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: 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 $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥ 38 °C rectal (edad < 2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre > 39 °C rectal (edad < 2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (véanse <i>Advertencias y precauciones</i>), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria ⁽¹⁾ .
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki
<i>Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.</i>	
Comunes	Fiebre ≥ 38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección ⁽²⁾ como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre >40 °C rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre >39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.

(2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Se evaluó la seguridad de Synflorix en 83 lactantes con VIH positivo, 101 lactantes con VIH negativo nacidos de madres con VIH positivo y 150 niños con SCD. Los resultados sugieren una reactividad y perfil de seguridad de Synflorix similares entre estos grupos de riesgo y niños saludables.

Interacciones:

Synflorix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado (oscilando la seroprotección entre 78% y 100% en los diferentes estudios) y cuando la vacuna MenACWY-TT se coadministró con una dosis de refuerzo de Synflorix después de la serie primaria de 3 dosis (concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18C neumocócico). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix.

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD), o disfunción esplénica) se puede administrar Synflorix de acuerdo con los esquemas mencionados anteriormente, con la excepción de que un esquema de 3 dosis se debe administrar como vacuna principal en lactantes que comienzan con las vacunas desde las 6 semanas a los 6 meses de edad.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión GDS017/IPI017 allegado mediante radicado No. 20191013169
- Información para prescribir Versión GDS017/IPI017 allegado mediante radicado No. 20191013169

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada o vial de 0.5mL de suspensión contiene 1 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, cada uno

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD); 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 4 conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD), 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico (TT) y 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico (DT)).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Imunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y el serotipo con reacción cruzada 19A de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones:

Synflorix no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD y niños con disfunción esplénica. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix para individuos de otros grupos específicos de individuos inmunocomprometidos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso), deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix apropiada para la edad. El uso de la vacuna neumocócica conjugada no sustituye el uso de las vacunas de polisacárido neumocócico 23-valente, que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones locales en esos niños.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

Reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix en el segundo año de vida. Asimismo, se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los ensayos, Synflorix fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: 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 $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥ 38 °C rectal (edad < 2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre > 39 °C rectal (edad < 2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (véanse <i>Advertencias y precauciones</i>), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria ⁽¹⁾ .
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki
<i>Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.</i>	

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comunes	Fiebre ≥ 38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección⁽²⁾ como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre >40 °C rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre >39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.

(2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Se evaluó la seguridad de Synflorix en 83 lactantes con VIH positivo, 101 lactantes con VIH negativo nacidos de madres con VIH positivo y 150 niños con SCD. Los resultados sugieren una reactividad y perfil de seguridad de Synflorix similares entre estos grupos de riesgo y niños saludables.

Interacciones:

Synflorix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado (oscilando la seroprotección entre 78% y 100% en los diferentes estudios) y cuando la vacuna MenACWY-TT se coadministró con una dosis de refuerzo de Synflorix después de la serie primaria de 3 dosis (concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18C

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumocócico). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix.

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD), o disfunción esplénica) se puede administrar Synflorix de acuerdo con los esquemas mencionados anteriormente, con la excepción de que un esquema de 3 dosis se debe administrar como vacuna principal en lactantes que comienzan con las vacunas desde las 6 semanas a los 6 meses de edad.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS017/IPI017 allegado mediante radicado No. 20191013169 y la información para prescribir Versión GDS017/IPI017 allegado mediante radicado No. 20191013169



Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 17 del producto Synflorix vacuna.

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

3.6.5. NEURONOX® 50U

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865 / 20191027894
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50U de Toxina de Clostridium botulinum tipo A (Cepa hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular para las siguientes patologías:

- Oftalmología: blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticolis espasmódica.
- Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- Bruxismo temporomaxilar
- Proctología: Fisura anal.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en: Pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiazepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (trapiada HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autónoma asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relatadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasmo; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasmo, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inamación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la e-ficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la Toxina Botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo, relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior. El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La



intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32

Acta No. 06 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps 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

Acta No. 06 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1 -2 sitios
Lateral	2.0	1 -2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
---------	---

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades: 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades: 3 sitios
Soleo	75 Unidades: 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades: 3 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1 -2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 60 U; 1 -2 sitios
Flexor radial del carpo	10 – 50 U; 1 -2 sitios
Flexor ulnar del carpo	20 U; 1 -2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1 -2 sitios
Flexor largo del pulgar	

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo 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,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenosoide designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenosoide 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 Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo 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:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo,

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® 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 (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el 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. 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 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IMA)
Corrugador b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontalb	20 unidades (4 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos para espinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)
Trapeciob	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	15 5 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.



A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.



Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

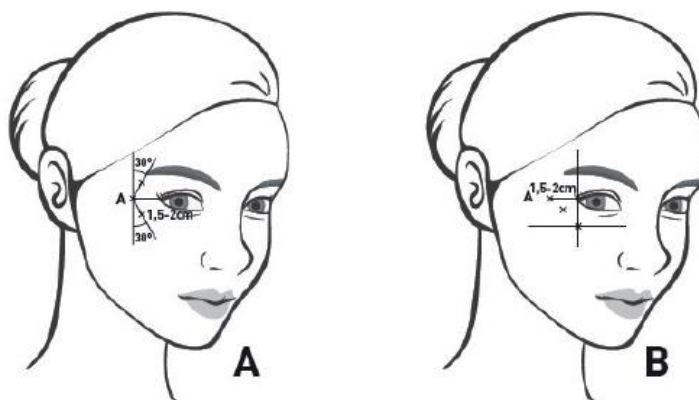


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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. 20191020865

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

Adicionalmente, de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo de la referencia en la indicación: “alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica”, la Sala considera que el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio actual en esta indicación.

3.6.6 FORTEO®

Expediente : 19941419
Radicado : 20191016557

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 31/01/2019
Interesado : Eli lilly interamerica INC

Composición:
Cada mL contiene 250mcg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Forteo® está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa- Cuantitativa.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Forteo®. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Forteo® puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Forteo® no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con Forteo® se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Forteo® debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Forteo®.

Embarazo

El uso de Forteo® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de Forteo® está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Forteo® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con Forteo® fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con Forteo® y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: 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 ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Anemia
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras:</i> Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes:</i> Hipercolesterolemia <i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia <i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L
Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes:</i> Depresión
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vértigo
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia
Trastornos vasculares <i>Frecuentes:</i> Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Disnea <i>Poco frecuentes:</i> Enfisema
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico <i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades <i>Frecuentes:</i> Calambres musculares <i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis <i>Raras:</i> Fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el

Acta No. 06 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lugar de la inyección

Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección

Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Forteo® aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con Forteo® tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron Forteo®. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

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:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de Forteo®, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que Forteo® incrementa de forma transitoria el calcio sérico, Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forteo® se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y Forteo® no modificó los efectos de Forteo® sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis recomendada de Forteo® es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Forteo® sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con Forteo® no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con Forteo® los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Forteo® no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Forteo® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que Forteo® se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Forteo® en niños y adolescentes menores de 18 años. Forteo® no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Forteo® se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

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 CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) allegado mediante radicado No. 20191016557
- Información para prescribir CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) allegado mediante radicado No. 20191016557

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



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. ABXEDA

Radicado : 20191046400

Fecha : 13/03/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos asociados al producto de la referencia:

- Se informe cual es el fundamento técnico y legal que estableció la Comisión Revisora respecto de las indicaciones adicionales que fueron solicitadas para el producto Abxeda (Bevacizumab). El producto innovador Avastin® (Bevacizumab) no cuenta con estas indicaciones en Colombia, y adicionalmente, estas indicaciones no fueron requeridas en el Acta No. 19 de 2018 para el producto Abxeda (Bevacizumab).
- Se informe si se presentaron en la solicitud de evaluación farmacológica del producto Abxeda (Bevacizumab) estudios clínicos propios para las indicaciones adicionales.
- En el evento que la respuesta del punto 2 sea afirmativa, el interesado solicita que se le suministren los títulos o referencias internacionales de estos estudios clínicos, los cuales deben estar publicados en bases internacionales.
- En el evento que la respuesta del punto 2 sea negativa, el interesado solicita se informe cual es el fundamento legal y técnico para aprobar indicaciones no incluidas en el Registro Sanitario del producto innovador.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos acusa recibo de la información y lo tendrá en cuenta en el momento de la evaluación puesto que el trámite aún se encuentra en curso.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ADCETRIS

Expediente : 20058697

Radicado : 20181076892 / 20181209330 / 20191027019

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 15/02/2019
Interesado : Takeda S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.4.5 de SEMNNIMB.

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

3.8.2. CITARABINA 500 mg/10 mL

Expediente : 20014765
Radicado : 2016185066 / 2017086233

Composición: Cada frasco ampolla con 10mL de solución inyectable contiene 500mg de Citarabina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.2.12 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que las indicaciones son las siguientes:

Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.

- **Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95**
- **Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin anaplásico de célula grande en estados I y II con protocolo BFM 90/95**

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- **Uso pediátrico específicamente en linfoma anaplásico en estados avanzados con el protocolo BFM 90/95**
- **Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin linfoblástico.**

3.8.3. IMFINZI® 50mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20143749

Radicado : 20181075401 / 20181187711 / 20191026733

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.1.4 SEMNNIMB y el Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.2.2 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que la composición es la siguiente:

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene: Durvalumab 50 mg

Siendo las 16:00 del día 25 de Abril de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

MARIANA ACEVEDO SANCHEZ
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

