



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 26 DE FEBRERO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
 3. TEMAS A TRATAR
-
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Andrey Forero Espinosa
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Edwin Leonardo López Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
- 3.2.1. PERSIVIA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg /16 mL

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PERSIVIA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg /4 mL

Expediente : 20169679
Radicado : 20191179913 / 20201196226
Fecha : 23/10/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Persivia® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Persivia® en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Persivia® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Persivia® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a, b, d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a, b, d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b, d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b, d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b, d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b, d} , Hemorragia ^{b, d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} Perforación Intestinal, Íleo Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Exámenes complementarios	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

Para obtener mayor información, por favor remítase a la Tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

- Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} . Encefalopatía hipertensiva ^a

Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				
--	--------------------	---	--	--	--	--

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia desconocida”.

a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

d. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.



Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).



Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento,

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2\text{g}/24\text{ h}$.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con $< 1\%$ en los pacientes tratados con quimioterapia

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/salpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bífosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas

*Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de los ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Persivia®, administrado como una infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Persivia® se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego Persivia® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Persivia® es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Persivia® y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Persivia® con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Persivia® y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Persivia® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovario

Persivia® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de Persivia® administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

Persivia® se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Persivia® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

Persivia® es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de Persivia® no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa.

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. 2020009617 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913
- Información para prescribir (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial por 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.

**Cada vial por 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab
(equivalentes a 25 mg de bevacizumab/mL)**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Persivia® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Persivia® en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Persivia® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Persivia® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas:

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- **Perforaciones gastrointestinales.**
- **Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.**
- **Tromboembolismo arterial.**

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuent e	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad , reacciones a la infusión ^{a, b, d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia , Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a, b, d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b, d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b, d} , Tromboembolism o (venoso) ^{b, d}	Tromboembolism o (arterial) ^{b, d} , Hemorragia ^{b, d} , Trombosis venosa ^{b, d}				Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b, d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} Perforación Intestinal, Íleo Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes complementarios	Reducción en el peso					

Quando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para obtener mayor información, por favor remítase a la Tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

- Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia desconocida”.

a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

d. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI):

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI:

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas:

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

Hipertensión:

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proteinuria:

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2\text{g}/24\text{ h}$.

Hemorragia:

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor:

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con $< 1\%$ en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo:

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión:

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio:

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Otras poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

Población pediátrica:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/salpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito

Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas

*Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de los ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas:

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab:

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos:

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la



medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib:

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos:

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia:

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

La dosis recomendada de Persivia®, administrado como una infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Persivia® se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego Persivia® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Persivia® es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Persivia® y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Persivia® con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Persivia® y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):

La dosis recomendada de Persivia® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovario:

Persivia® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de Persivia® administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino:

Persivia® se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales:

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Persivia® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración:

Persivia® es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Las infusiones de Persivia® no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) y la información para prescribir (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegados mediante radicado No. 20191179913.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

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. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.2. FILPEGLA (PEGFILGRASTIM) 6 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20173343
Radicado : 20191233670 / 20201197854
Fecha : 26/10/2020
Interesado : Cipla Colombia SAS

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 0.6 mL de solución contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), el nombre comercial del producto administrado debe quedar claramente registrado en el expediente del paciente.

Los datos clínicos limitados indican un efecto comparable sobre el tiempo hasta la recuperación de la neutropenia grave para Pegfigrastim al filgrastim en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, los efectos a largo plazo de Pegfigrastim no se han establecido en la LMA; por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población de pacientes.

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

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica y en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

Se debe tener especial cuidado en distinguir el diagnóstico de la transformación rápida de la leucemia mieloide crónica de la LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de pegfilgrastim en pacientes con LMA de novo de < 55 años con citogenética t.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas. Este medicamento no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han reportado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, después de la administración del FEC-G. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltraciones pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares, y el deterioro de la función pulmonar junto con el aumento del recuento de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). En tales circunstancias, Pegfigrastim debe suspenderse a discreción del médico y se debe administrar el tratamiento adecuado.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glomerulonefritis

Se ha informado de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim.

En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión del filgrastim y Pegfigrastim. Se recomienda el monitoreo del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

El síndrome de extravasación capilar se ha reportado después de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados de cerca y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han reportado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, después de la administración de pegfilgrastim. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe ser monitoreado cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia porque la quimioterapia mielosupresora en dosis completa se mantiene según el programa prescrito. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y hematocritos. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos simples o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

La crisis de células falciformes se ha asociado con el uso de pegfilgrastim en pacientes con rasgos drepanocíticos o enfermedad drepanocítica. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al recetar pegfilgrastim en pacientes con células falciformes o anemia de células falciformes, deben controlar los parámetros clínicos y el estado del laboratorio apropiados y estar atentos a la posible asociación de este medicamento con el agrandamiento esplénico y la crisis vasoclusiva.

Leucocitosis

Se han observado conteos de glóbulos blancos (GB) de $100 \times 10^9/L$ o más en menos del 1% de los pacientes que recibieron pegfilgrastim. No se han informado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Tal elevación en los glóbulos blancos es transitoria, típicamente se observa de 24 a 48 horas después de la administración y es consistente con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. De acuerdo con los efectos clínicos y el potencial de leucocitosis, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Si los recuentos de leucocitos exceden $50 \times 10^9/L$ después del nadir esperado, este medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

Hipersensibilidad

Se ha informado de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda permanentemente el tratamiento con pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre pegfilgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Si se produce una reacción alérgica grave, se

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe administrar la terapia adecuada, con un seguimiento minucioso del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra Pegfigrastim son generalmente bajas. Los anticuerpos de unión se producen como es de esperar en todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizadora.

Aortitis

Se ha reportado aortitis después de la administración de FEC-G en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó por medio de una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después del retiro de la FEC-G.

Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Pegfigrastim inyectable para la movilización de las células progenitoras sanguíneas en pacientes o donantes sanos. La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos positivos transitorios de imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas. Pegfigrastim inyectable contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $\geq 1/10$) y dolor musculoesquelético (frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes. En tratamientos iniciales o de seguimiento con Pegfigrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, enrojecimiento facial e hipotensión (poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En pacientes en tratamiento con Pegfigrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) la incidencia del síndrome de extravasación capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

La esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfigrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Clasificación sinóptica de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema MedDRA clasificación de órganos	Reacciones adversas				
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1000 <1/100	Raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Muy raro (≤ 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad ; Anafilaxia		
Trastornos metabólicos y nutricionales			Incrementos del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de extravasación capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹				

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} Vasculitis cutánea ^{1,2}		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético , dolor de cuello)			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio		Dolor en el sitio de inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el lugar de la inyección ²		
Investigaciones			Elevaciones de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en LFT para ALT o AST ¹		

¹ ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.
² se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización postcomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron inyección de pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado poco frecuentemente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Pegfilgrastim.



En el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim se han producido reacciones en el lugar de la inyección, incluido eritema en el lugar de la inyección (poco frecuente), así como dolor en el lugar de la inyección (frecuente).

Se han informado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, molestias, hematomas y eritema) con el uso del inyector corporal.

Se ha informado de dermatitis de contacto y reacciones cutáneas locales como erupción cutánea, prurito y urticaria con el uso del inyector corporal, lo que posiblemente indica una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos comunes de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC]> $100 \times 10^9/L$).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de reversibles, leves a moderados, y sin efectos clínicos asociados de la lactato-deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia. Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12- 21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Por lo tanto, se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides de rápida división, Pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos, la inyección de pegfilgrastim se ha administrado de manera segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Pegfilgrastim y 5-fluoruracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha demostrado que potencia la mielosupresión.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente el potencial de interacción con el litio, que también favorece la liberación de neutrófilos. No hay datos indicativos de que una interacción de estas características sea nociva.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Pegfilgrastim en pacientes tratados con quimioterapia asociada con mielosupresión retardada como, p. ej., nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Población especial

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de Pegfilgrastim en niños.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la información para prescribir, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis.

Forma de administración

La inyección de Pegfilgrastim se inyecta por vía subcutánea a través de una jeringa precargada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección correspondiente.

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. 20191233670

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191233670

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora llama la atención para que realice las correcciones a que haya lugar en el formato, dado que hace alusión a un producto diferente (adalimumab), sin que se entienda su relación.

Así mismo, dadas las diferencias encontradas en parámetros de calidad durante el análisis de comparabilidad analítica, se solicita justificar si éstas podrán tener relación con las diferencias en seguridad en aspectos como, por ejemplo, neutropenia febril.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.1 del PGR del producto filpegla:

- El interesado indica que su producto se encuentra autorizado por la agencia europea bajo otro nombre comercial, sin embargo, el fabricante no coincide con la información publicada por la EMA, se debe presentar información de soporte para lo referido.
- En el formato de presentación se refiere que no se encuentra disponible la información post comercialización, se considera que es relevante su presentación por lo que la misma debe ser allegada.
- Se debe aclarar por qué en el formato de presentación se refiere que no se cuenta con información sobre el historial de comercialización.
- El plan de gestión de riesgos especifica que las actividades son dirigidas a la Unión Europea, por lo que se debe allegar un plan que contenga las actividades que aplicarían para Colombia.
- En el dossier se incluyen formularios de seguimiento a riesgos específicos, se debe aclarar si los mismos se aplicarán en Colombia y de ser así, allegarlos en español.
- El plan de gestión de riesgos debe proponer actividades de farmacovigilancia adicionales de acuerdo con la normatividad vigente.

Por último, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3. ERELZI®

Expediente : 20192039
Radicado : 20201207327
Fecha : 06/11/2020
Interesado : Sandoz GMBH

Composición:
Cada 0.5ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Artritis reumatoide

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. ERELZI® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ERELZI® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica.

ERELZI® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica ERELZI® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con ERELZI® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Erelzi® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos).

También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis).

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanercept deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanercept en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Etanercept y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener: En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Etanercept experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica: En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanercept o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Etanercept no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanercept fue significativamente más alta.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional para los pacientes:

- Los Bloqueadores TNF alfa pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de un TNF alfa
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores TNF alfa

Información adicional para los profesionales de la salud

- ** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF alfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- **El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- ** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores de TNF alfa se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- **Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- **Antes de iniciar los bloqueadores de TNF alfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- **Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores de TNF alfa
- **La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- **Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Precauciones

Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Etanercept. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Etanercept debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión: Las terapias anti-TNF, como Etanercept, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel) Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Etanercept no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Etanercept. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Etanercept, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Etanercept, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Etanercept. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Etanercept con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Etanercept deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Etanercept.

Formación de autoanticuerpos: El tratamiento con Etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas: En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Etanercept tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Etanercept. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Etanercept. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Etanercept.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Etanercept. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain- Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Etanercept a

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Etanercept. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Etanercept en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Etanercept. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Etanercept en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanercept, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas). En pacientes que se encontraban recibiendo Etanercept se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores.

Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Etanercept de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Etanercept sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Etanercept, aunque una relación de causalidad con Etanercept no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Etanercept, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes del inicio de la terapia con Etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Etanercept. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Etanercept han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Etanercept para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglucemia después del inicio de Etanercept en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanercept no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos: La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Etanercept como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Etanercept.

Infecciones: Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Etanercept y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas. Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial: En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común).

Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales. **Aumento de las enzimas hepáticas** En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune: En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común). **Autoanticuerpos** En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Etanercept que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Etanercept y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Etanercept (datos históricos).

Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Etanercept y anakinra versus los pacientes tratados con Etanercept únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico se adicionó Etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Etanercept fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Etanercept. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Etanercept dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etanercept. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas: La dosis de Etanercept es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Población pediátrica:

La dosificación de Etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (2-18 años) 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides,

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Etanercept.

Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 2 años.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)
Niños (6 – 18 años) 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (con 65 años de edad o mayores): No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201207327

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 2.0 del Plan de gestión de Riesgos del producto Erelzi, se considera que:

El PGR esta dirigido a la Unión Europea, por lo cual se debe allegar un PGR dirigido a Colombia, donde se contemplen el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización a utilizar en el país, tanto de rutina como adicionales, o bien, se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR presentado se aplicará localmente.

En el PGR se menciona la utilización de formularios de seguimiento a riesgos específicos, se debe aclarar si los mismos se aplicarán en Colombia y de ser así, allegarlos en español.

Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el “Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos -ASS-RSA-FM110”, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada desde el ítem 7.2.1 Plan de farmacovigilancia.

3.2.4 ELIZARIA®

Expediente : 20164753
Radicado : 20191112859 / 20201032563 / 20201210173
Fecha : 10/11/2020

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Generium Pharmaceutical

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

- Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria®, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;

- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria® no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria® y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elizaria® sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria®. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria® antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.

Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.

Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria® también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria® y sus posibles síntomas.

Reacciones a la infusión

La administración intravenosa de Elizaria®, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

Inmunización

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria[®], se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemofílica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria[®].

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria[®], es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria[®] mediante el control regular del recuento de plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria[®] se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria[®], en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria[®] debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es $> 50\%$ del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elisaria[®]. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas $\leq 25\%$, en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de creatinina sérica $\geq 25\%$ en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero $\geq 25\%$, en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

Reacciones adversas:

El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$) se proporcionan a continuación.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100, <1/10	No común ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> ,		

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

			impétigo, meningitis meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		

Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

Pacientes con otras enfermedades

Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

Interacciones:

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas

30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Síndrome hemolítico-urémico atípico

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria® en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada

de plasma de intercambio	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado

Poblaciones específicas

Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020035754 del 21 de octubre de 2020. con el fin de revocar dicha resolución, y que, en consecuencia,

- Conceda la evaluación farmacológica al producto Elizaria® Eculizumab 10 mg/mL, Concentrado para solución para infusión, Vial de vidrio tipo I x 30 mL (Unidosos 300 mg).
- Se apruebe el Inserto Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019
- En subsidio de lo anterior, se solicita que el trámite invocado por el señor Julio César Villamil Torres, actuando en calidad de apoderado de la sociedad Generium S.A., y efectuado mediante escrito No. 20191112859 del 14 de junio de 2019 se suspenda hasta que cese de manera razonable la fuerza mayor que ha impedido dar continuidad a la visita de certificación de BPM para el fabricante GENERIUM S.A.

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

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 10 g / 200 ml

Expediente : 20071511
Radicado : 20191211405 / 20201191748
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada 200 mL contienen 10 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 04 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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. 2020009562 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201191748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial con 200 mL contiene 10 g de Inmunoglobulina humana normal.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (<0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Tromboembolismo:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión:

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica:

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. A menudo los

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)

Acta No. 04 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante allogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica:

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2_COL_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto



previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20201191748 en cuanto a las indicaciones y allegar información de calidad complementaria que se detallará en el acto administrativo y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.6.2. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5 g / 50 mL

Expediente : 20071519
Radicado : 20191245056 / 20201200485
Fecha : 29/10/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 50 mL contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente. Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe



encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia Inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica
Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos

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. 2020010376 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201200485

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.9, 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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial con 50 mL contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Tromboembolismo:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de meningitis aséptica:

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2_COL_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

3.6.3. FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 200 mL

Expediente: 20069839
Radicado: 20191226780 / 20201211002
Fecha: 11/11/2020
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial de 200ml contiene 20 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección “Precauciones y advertencias”). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19

a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- aumento del ritmo cardiaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:
La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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. 2020010123 emitido mediante Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201211002

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial de 200ml contiene 20 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica:

Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de ≤ 4 g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4 g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (<0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Tromboembolismo:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión:

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica:

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2_COL_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20201211002 en cuanto a las indicaciones y allegar información de calidad complementaria que se detallará en el acto administrativo y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.6.4. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 400 mL

Expediente : 20071520
Radicado : 20191247468 / 20201205632
Fecha : 05/11/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 400 mL de solución para perfusión contiene 20 g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.
- Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:
- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.
- Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos tromboticos y tromboembolicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembolicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos tromboticos o tromboembolicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembolicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.



La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- Poco frecuentes:
- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min. En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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. 2020010377 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201205632

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.10, 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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial con 400 mL de solución para perfusión contiene 20 g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (<0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Tromboembolismo:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de meningitis aséptica:

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- Poco frecuentes:
- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica:

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2_COL_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

3.6.5. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20191157294 / 20201194139
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina
Cada ml contiene 5 mg de Brentuximab vedotina después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:
Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva



La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal.

Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofeno), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

El tratamiento comercial puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia,

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris®. La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris®.

Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con tratamiento con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o discontinuación.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®.

Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

Monoterapia

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035- 0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.

Es el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue menor o igual a 1%.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis. En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en ambos grupos. Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiperglucemia ¹⁰⁸	Hiperglucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuente		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferidos

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica. Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ($<1\%$) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

Modificaciones de dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbazina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).).

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA USO).

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r LH o sLACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es > 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) es > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de HL en el hígado.

Monoterapia

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).
Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en Efectos Indeseables, Farmacocinética y Estudios Clínicos.

Modificación de dosis y / o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose y tolere la terapia. Vea a continuación las recomendaciones de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, vea la Tabla 1 a continuación para recomendaciones apropiadas.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE *])	Modificación de la dosis y del régimen (monoterapia)	Modificación de Dosis y Horario (terapia combinada)
Grado 1 (parestesia y / o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y el mismo horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 2 (interferir con la función pero no con las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ grado 1 o línea base, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg / kg cada 3 semanas	Reduzca la dosis a 0.9 mg/kg cada 2 semanas
Grado 3 (interferencia con actividades diarias)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o al inicio, luego reinicie el tratamiento a una dosis reducida de 1.2 mg/kg cada 3 semanas	Mantener el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad sea ≤ Grado 2, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida a 0,9 mg/kg cada 2 semanas. Considere modificar la dosis de otros agentes neurotóxicos según la información de su producto.
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o motora Neuropatía que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Suspender el tratamiento

- Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver neuropatía: motor, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Consulte la Tabla 2 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Nota: La profilaxis primaria con G-CSF se recomienda para todos los pacientes que reciben terapia combinada comenzando con la primera dosis.

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE ^a])	Modificación del horario de dosificación (monoterapia)	Modificación del horario de dosificación (terapia combinada)
Grado 1 (<LLN - 1500/mm ³ <LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1.5 – 1.0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 3 (<1,000 - 500/mm ³ <1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0.5 x 10 ⁹ /L)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario ^b . Considerar el apoyo de factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en los ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 ó 4.	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario

- LLN = límite inferior de la normalidad
- a) Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver Neutrófilos / granulocitos
 - b) Los pacientes que desarrollan linfopenia de Grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009615 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS V. 7.1 allegado mediante radicado No. 20201194139
- Información para prescribir versión CCDS V. 7.1 allegado mediante radicado No. 20201194139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina

Cada ml contiene 5 mg de Brentuximab vedotina después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva:

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal.

Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad Pulmonar:

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

Infecciones graves e infecciones oportunistas:

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofen), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica:

El tratamiento comercial puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris®. La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris®.

Toxicidad Hematológica:

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con tratamiento con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o discontinuación.

Síndrome de Lisis Tumoral:

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica:

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®.

Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales:

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad:

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris®.

Uso durante el embarazo:

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

Monoterapia:

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035- 0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.



Es el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue menor o igual a 1%.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación:

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis. En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en ambos grupos.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$).

Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiperglucemia ¹⁰⁸	Hiperglucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuente		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferidos

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones:

Monoterapia:

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Terapia de combinación:

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica. Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ($<1\%$) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

Modificaciones de dosis:

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

Terapia de Combinación:

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

Inmunogenicidad:

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4:

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina:

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbazina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado:

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión:

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria:

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario:

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT:

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.

General:

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r LH o sLACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración:

Dosificación en Poblaciones Especiales:

Insuficiencia Renal y Hepática:

Terapia de combinación:

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es > 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) es > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de HL en el hígado.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Monoterapia:

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos.

Pacientes ancianos:

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos.

Modificación de dosis y / o discontinuación de dosis:

Continúe el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose y tolere la terapia. Vea a continuación las recomendaciones de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica:

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, vea la Tabla 1 a continuación para recomendaciones apropiadas.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE *])	Modificación de la dosis y del régimen (monoterapia)	Modificación de Dosis y Horario (terapia combinada)
Grado 1 (parestesia y / o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y el mismo horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 2 (interferir con la función pero no con las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ grado 1 o línea base, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg / kg cada 3 semanas	Reduzca la dosis a 0.9 mg/kg cada 2 semanas
Grado 3 (interferencia con actividades diarias)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o al inicio, luego reinicie el tratamiento a una dosis reducida de 1.2 mg/kg cada 3 semanas	Mantener el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad sea ≤ Grado 2, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida a 0,9 mg/kg cada 2 semanas. Considere modificar la dosis de otros agentes neurotóxicos según la información de su producto.
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o motora Neuropatía que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Suspender el tratamiento

- Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver neuropatía: motor, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Neutropenia:

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Consulte la Tabla 2 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Nota: La profilaxis primaria con G-CSF se recomienda para todos los pacientes que reciben terapia combinada comenzando con la primera dosis.

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE ^a])	Modificación del horario de dosificación (monoterapia)	Modificación del horario de dosificación (terapia combinada)
Grado 1 (<LLN - 1500/mm ³ <LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 3 (<1,000 - 500/mm ³ <1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0.5 x 10 ⁹ /L)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario ^b . Considerar el apoyo de factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en los ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 ó 4.	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario

LLN = límite inferior de la normalidad

- c) Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver Neutrófilos / granulocitos
- d) Los pacientes que desarrollan linfopenia de Grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 15 del producto Adcetris. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS V. 7.1 e Información para prescribir versión CCDS V. 7.1 allegados mediante radicado No. 20201194139.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201194139 en cuanto a la indicación y allegar información de calidad complementaria que se detallaran en el acto administrativo y presentarla en la solicitud del registro sanitario.

3.6.6. IRUXOL 1.2

Expediente : 54895

Radicado : 20201148766 / 20201195664

Fecha : 22/10/2020

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco! S.A.S.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada g contiene 1,2 U de Colagenasa

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Desbridamiento enzimático de heridas necrosadas, incluyendo úlceras en piernas y úlceras por decúbito.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con quemaduras mayores.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a gangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes inmunosuprimidos debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o infecciones bacterianas.

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

Reacciones adversas:

El ungüento de colagenasa fue generalmente bien tolerado durante los estudios clínicos realizados en 775 pacientes, con la administración del producto solo con el ingrediente activo.

En el caso de observarse efectos colaterales severos, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios atribuidos casualmente a la colagenasa durante los estudios clínicos.

La siguiente tabla describe los eventos adversos reportados con el ungüento de colagenasa, durante los estudios clínicos.

Dentro de cada clase de sistema orgánico las reacciones se clasificaron bajo la columna de "frecuencia" usando la convención siguiente: común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1000$, $<1/100$).

Interacciones:

No debe usarse la colagenasa en presencia de antisépticos, metales pesados, detergentes, hexaclorofeno, jabones o soluciones ácidas debido a que se inhibe la actividad de la colagenasa. No deben aplicarse localmente con la colagenasa la tirotricina, la gramicidina ni las tetraciclinas.

Vía de administración: Topica

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Debe aplicarse una capa aproximada de 2 mm del ungüento al apósito o directamente al área a ser tratada, ligeramente humedecida, una vez al día. Debe asegurarse el contacto directo del producto con la superficie de la herida.

Ocasionalmente puede requerirse una aplicación de dos veces diarias.

Es innecesario aplicar una cantidad demasiado grande del producto sobre la lesión. Con esto el proceso de limpieza no mejora.

En general, será suficiente cambiar el apósito una vez al día.

Puede obtenerse posiblemente un aumento de la actividad mediante la aplicación del ungüento dos veces por día.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766
- Información para prescribir versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766

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

- **Allegar PSUR actualizado**
- **Allegar formato actualizado con la condición de venta bajo fórmula médica.**

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.7. REBIF® 44 mcg/0.5mL multidosis

Expediente : 20013593
Radicado : 20191152468 / 20201171118 / 20201198800
Fecha : 27/10/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5mL contienen 132 mcg de Interferon Beta 1 A

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de



- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raras:	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*.
Trastornos endócrinos	
Poco frecuentes:	Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raros:	Reacciones anafilácticas*
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*
Raros:	Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Raros:	Intento de suicidio*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsiones*
Frecuencia no conocida:	Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Fenómenos tromboembólicos*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Poco frecuentes:	Urticaria*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lupus eritematoso inducido por fármacos*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales
Frecuentes:	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre
Poco frecuentes:	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*
Raros:	Celulitis en la zona de la inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.



Vía de administración:
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

Cartuchos

44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

Forma de administración

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

Cartuchos

Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Uso pediátrico

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

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. 2020005930 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468
- Instrucciones de Uso Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cartucho contiene 132 mcg de interferón beta-1a en 1,5mL, que corresponden a 88 mcg/mL.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

General:

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica:

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótico trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Depresión e ideación suicida:

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos:

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías:

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección:

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática:

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas:

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos:

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Anticuerpos neutralizantes:

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple:

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico:

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raras:	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*.
<i>Trastornos endócrinos</i>	
Poco frecuentes:	Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raros:	Reacciones anafilácticas*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*
Raros:	Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Raros:	Intento de suicidio*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsiones*

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Frecuencia no conocida:	Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Fenómenos tromboembólicos*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*
Poco frecuentes:	Urticaria*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lupus eritematoso inducido por fármacos*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales
Frecuentes:	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre
Poco frecuentes:	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*
Raros:	Celulitis en la zona de la inyección*

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos de clases:

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo, los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Inicio del tratamiento:

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

Cartuchos

44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

Forma de administración:

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

Cartuchos:

Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

Esclerosis múltiple en brotes:

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Uso pediátrico:

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

La Sala recomienda aprobar el inserto basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 e instrucciones de uso Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegados mediante radicado No. 20191152468.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el PGR versión 9 del producto REBIF® 44 MCG/0.5ML MULTIDOSIS. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.8. MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400 mg / 11.7 mL

Expediente : 20064605
Radicado : 20191252802 / 20201205150
Fecha : 04/11/2020
Interesado : F. Hoffmann – La Roche Ltd

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera S.C.:

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía S.C. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación S.C. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración I.V. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera S.C. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación S.C. sólo se

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis I.V. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación S.C. de MabThera.

Como ocurre con la formulación I.V., MabThera S.C. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera S.C. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía S.C. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera I.V./S.C. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera I.V./S.C. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y 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. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera I.V./S.C.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera I.V.

Reacciones adversas:

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera S.C. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera S.C. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración S.C. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera S.C. se registró en el primer ciclo S.C. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores. Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera S.C. fue comparable al de la formulación I.V. No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración S.C. durante el programa de desarrollo de MabThera S.C.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación subcutánea

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración, asociadas a la formulación S.C. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (I.V. o S.C.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación subcutánea

La formulación S.C. de MabThera no debe administrarse por vía I.V.

MabThera S.C. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera S.C. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg S.C. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea
- La dosis recomendada de MabThera S.C. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección S.C. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera I.V. en la semana 1 (1.ª semana con MabThera I.V. y luego 3 semanas con MabThera S.C.: 4 semanas en total).
- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera S.C. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera I.V. (R I.V.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección S.C. de MabThera (R S.C) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R I.V. con CVP + 7 ciclos de R S.C. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con MCP + 7 ciclos de R S.C. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R I.V. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- Primer ciclo de R I.V. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R S.C. con CHVP-interferón (21 días/ciclo)

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera I.V. o S.C. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección S.C. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.ª semana con R I.V., luego 3 semanas con R S.C.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total)

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación subcutánea (1.400 mg):

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera S.C.1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C. La dosis recomendada de MabThera S.C. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

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. 2020010379 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 28.0, allegado mediante radicado No. 20201205150
- Información para Prescribir Versión CDS 28.0, allegado mediante radicado No. 20201205150

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.12, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 1400 mg de Rituximab

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. está indicado para el tratamiento de:

- **pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;**
- **pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;**
- **pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;**
- **pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera S.C.:

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía S.C. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación S.C. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración I.V. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera S.C. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis I.V. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación S.C. de MabThera.

Como ocurre con la formulación I.V., MabThera S.C. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera S.C. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía S.C. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera I.V./S.C. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera I.V./S.C. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y 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. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera I.V./S.C.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera I.V.

Reacciones adversas:

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera S.C. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera S.C. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración S.C. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera S.C. se registró en el primer ciclo S.C. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores. Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera S.C. fue comparable al de la formulación I.V. No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración S.C. durante el programa de desarrollo de MabThera S.C.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración, asociadas a la formulación S.C. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (I.V. o S.C.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación subcutánea

La formulación S.C. de MabThera no debe administrarse por vía I.V.

MabThera S.C. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera S.C. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg S.C. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea
- La dosis recomendada de MabThera S.C. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección S.C. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera I.V. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera I.V. y luego 3 semanas con MabThera S.C.: 4 semanas en total).
- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera S.C. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera I.V. (R I.V.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección S.C. de MabThera (R S.C) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R I.V. con CVP + 7 ciclos de R S.C. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con MCP + 7 ciclos de R S.C. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R I.V. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- Primer ciclo de R I.V. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R S.C. con CHVP-interferón (21 días/ciclo)

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera I.V. o S.C. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección S.C. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R I.V., luego 3 semanas con R S.C.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total)

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación subcutánea (1.400 mg):

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera S.C.1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C. La dosis recomendada de MabThera S.C. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS 28.0 e información para prescribir versión CDS 28.0 allegados mediante radicado No. 20201205150.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 7.0 del producto MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400mg/11.7mL.

De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.6.9. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) / 5 ML
SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 19952942
Radicado : 20201208611
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:
Cada 5 mL contiene 2 millones de Esporas de *Bacillus Claussi*

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal.
Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

No hay contraindicación para el uso de este producto medicinal en sujetos con enfermedad celíaca.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.
Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Uso en el embarazo y durante la lactancia:

No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad,

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día.

2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI v3 LRC 12- Marzo-2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201208611
- Información para prescribir Versión CCSI v3 LRC 12- Marzo-2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201208611

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

3.6.10. ENTYVIO

Expediente : 20085224
Radicado : 20201208795
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes ($n = 1822$) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia Fatiga

*RAMs incluidos como términos preferentes se basan en MedDRA versión 14.0.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los



pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por *Salmonella*, meningitis por *Listeria* y colitis citomegaloviral.

Inmunogenicidad

En los estudios controlados de 52 semanas, vedolizumab mostró una tasa de inmunogenicidad de 4% (56 de 1434 pacientes que recibieron tratamiento continuo con vedolizumab fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en cualquier momento durante el tratamiento). Nueve de esos 56 pacientes fueron positivos persistentes (positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en dos o más visitas del estudio) y 33 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra vedolizumab.

La frecuencia con la que se detectaron anticuerpos antivedolizumab en pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab (aproximadamente cinco veces la vida media luego de la última dosis) fue de aproximadamente 10% en los estudios controlados de 52 semanas.

En los estudios controlados de 52 semanas, el 5% (3 de 61) de los pacientes que presentaron un evento adverso calificado como RRI por el investigador, fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab de forma persistente.

En general, no se encontró correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos antivedolizumab y la respuesta clínica o los eventos adversos. Sin embargo, el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antivedolizumab fue demasiado limitado para hacer una evaluación definitiva.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 141. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 141. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la disolución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Inmediatamente extraiga 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201208795
- Información para prescribir versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201208795

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Seguridad y eficacia:

- **Modificar el siguiente texto, el cual se encuentra incluido en posología, así:**

De: El tratamiento continuado en pacientes con colitis ulcerativa debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A: El tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10.

- **Adicionar en contraindicaciones, las siguientes:**

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

- **Modificar los siguientes textos en precauciones y advertencias de empleo así:**

- **De:**

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

A:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa. Además, en las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la perfusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las perfusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la perfusión.

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

- **De:**

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

A:

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva

- **De:**

Uso previo o concomitante de productos biológicos

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes

A:

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes

De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario.

- Adicionar en precauciones y advertencias de empleo, sección Vacunaciones, el siguiente texto:

No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual.

La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

- Adicionar en precauciones y advertencias de empleo el siguiente texto:

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- α .

Los análisis exploratorios por subgrupos de los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn sugieren que, cuando se administra a pacientes que no han recibido un tratamiento concomitante con corticosteroides, vedolizumab puede ser menos eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn que en pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento concomitante con corticosteroides (con independencia de los inmunomoduladores concomitantes).

En consecuencia, debe allegar información para prescribir, inserto y formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos ASS-RSA-FM110 ajustado al presente concepto.

Calidad:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.11. SIAX® 50 U

Expediente : 20051747
Radicado : 20201209902
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Global Skin LTDA

Composición:

Cada vial contiene 50 unidades de complejo de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blefaroespasma esencial benigno en pacientes mayores de 18 años, tratamiento de la deformidad de pie equino debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, mayores de 2 años, mejoramiento temporal de la apariencia de las arrugas glabellares moderadas a severas asociadas con las actividades del músculo corrugador y / o del músculo prócer en adultos a partir de los 18 y hasta los 65 años.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.
 - Pacientes con alteración neuromuscular sistémica (miastenia grave aguda, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), el efecto de relajación muscular de este medicamento puede empeorar la enfermedad.
 - Pacientes con disfunción respiratoria grave cuando se utilizan para la distonía cervical.
- Mujeres embarazadas o que pueden estarlo y madres en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Siax® 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 Siax® depende del almacenamiento adecuado para el producto, de la selección de una dosis recomendada, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Siax® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Siax® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Siax®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Siax®.

Debe tenerse precaución cuando Siax® 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. 04 de 2021 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 involucre 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 Siaux®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Siaux® 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.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la Toxina Botulínica, incluyendo Siaux®, 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 Siaux®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras Toxinas Botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de Toxina Botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Siaux® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siaux® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siaux® 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.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la Toxina Botulínica en desviaciones de mas de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia.

Durante la administración de otra Toxina Botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de Toxina Botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada.

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.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de Toxinas Botulínicas. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. 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 vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en a 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.

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.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice Toxina Botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las arrugas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la Toxina Botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducir la efectividad del tratamiento con Siax®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Siax® 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:

Generales

Han sido raros los reportes espontáneos de muerte, en ocasiones asociadas a la disfagia, neumonía y/u otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con toxina botulínica. También han sido raros los reportes de eventos adversos asociados al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron casos fatales. La relación entre estos eventos adversos y la toxina botulínica no está confirmada. Los siguientes eventos adversos se han reportado en asociación con otros productos de toxina botulínica, pero se desconocen las relaciones exactas: erupción cutánea (incluido eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), escozor y reacciones alérgicas; en general, estos eventos ocurren durante la primera semana después de la inyección del medicamento y generalmente son transitorios, pero pueden durar meses. Después de la inyección puede aparecer dolor local, sensibilidad y/o moretones, contracción, hinchazón, sensación de calor o hipertensión en el sitio de inyección o en los músculos adyacentes. Se notificaron síntomas seudogripales después del tratamiento (es decir, náuseas, fiebre, dolor muscular, etc.). El dolor o la ansiedad asociados a la inyección pueden dar lugar a reacciones vasovagales (es decir, hipotensión y desmayo) que requieren atención médica adecuada. La debilidad local del(los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, pueden también debilitarse los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina. Después de inyectar este medicamento en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un mayor temblor electrofisiológico (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado a la debilidad muscular u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Blefaroespasmos

Se realizó un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes de entre 18 y 75 años de edad con blefaroespasmos. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 27,59 % en el grupo de control. Se consideró que un total de 12 casos notificados eran posiblemente reacciones adversas al medicamento. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 24,14 % en el grupo de control. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron la ptosis del párpado y la sensación de cuerpo extraño en el ojo en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con blefaroespasmos

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

SOC/PT	SIAX (N = 31)	CONTROL (N = 29)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	2 (6,45%)	3 (10,34%)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	2 (6,45%)	-
Prurito en el ojo	1 (3,23%)	-
Edema palpebral	-	2 (6,90%)
Ojo seco	-	1 (3,45%)
Dolor ocular	-	1 (3,45%)

Parálisis cerebral (infantil)

En un ensayo clínico de fase 3, se evaluó la seguridad de SIAX para el tratamiento de la deformidad del pie equino provocada por la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil. Se incluyó un total de 119 pacientes de entre 2 y 10 años en el estudio a doble ciego controlado con tratamiento activo. Nueve pacientes en el grupo de SIAX (15,00 %) y 9 pacientes en el grupo de control (15,25 %) notificaron eventos adversos. Se notificó una reacción adversa al medicamento de intensidad leve en el grupo de control.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes pediátricos con espasticidad de las extremidades inferiores

SOC/PT	SIAX (N = 60)	CONTROL (N = 59)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	-	1 (1,69%)

Líneas glabellares

En un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo, se incluyó un total de 313 sujetos de entre 20 y 65 años de edad que recibieron 20 unidades de SIAX u otra toxina botulínica para el tratamiento de las líneas glabellares. La proporción de sujetos que había experimentado al menos un evento adverso fue del 26,92 % en el grupo de SIAX y del 22,29 % en el grupo de control. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 10,90 % en el grupo de SIAX y del 7,64 % en el grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue la ptosis del párpado en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en sujetos con líneas glabellares

SOC / PT	Siax* (N=156)	CONTROL (N=157)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	5 (3,21%)	3 (1,91%)
Conjuntivitis	1 (0,64%)	-
Ojo seco	1 (0,64%)	-
Alteración muscular extraocular	1 (0,64%)	4 (2,55%)
Dolor ocular	1 (0,64%)	-
Trastorno del párpado	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema palpebral	1 (0,64%)	-
Visión borrosa	1 (0,64%)	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Molestia en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Prurito en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Hinchazón local	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema de cara	-	1 (0,64%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Edema periorbitario	1 (0,64%)	-
Prurito	-	1 (0,64%)
Trastornos gastrointestinales		
Sensibilidad de los dientes	-	1 (0,64%)
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	-	1 (0,64%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Estenosis de la columna vertebral	-	1 (0,64%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	1 (0,64%)	-
Trastornos renales y urinarios		
Secreción uretral	1 (0,64%)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1 (0,64%)	-
Tos productiva	1 (0,64%)	-

Espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular

Se incluyó un total de 196 pacientes de 20 años o más en el ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, controlado con tratamiento activo y recibieron hasta 360 unidades de SIAX u otra toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores. Se encontró que la tasa de incidencia de eventos adversos fue del 39,80 % en el grupo de SIAX y del 41,84 % en el grupo de control.

Se notificaron reacciones adversas al medicamento en el 4,08 % del grupo de SIAX y en el 8,16 % del grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue el hematoma en el sitio de inyección en el grupo de SIAX. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3, a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores

SOC / PT	Siax* (N = 98)	CONTROL (N = 98)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hematoma en la zona de inyección	2 (2,04%)	1 (1,02%)
Edema periférico	1 (1,02%)	-
Pirexia	-	1 (1,02%)
Trastornos del sistema nervioso		
Convulsión	-	1 (1,02%)
Cefalea	-	2 (2,04%)
Hemiparesia	-	1 (1,02%)
Crisis parciales	-	1 (1,02%)
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	-	1 (1,02%)
Prueba de función hepática anormal	-	1 (1,02%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Tendinitis	1 (1,02%)	-
Debilidad muscular	-	1 (1,02%)

Líneas cantales laterales (Líneas patas de gallo)

Se realizó un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, doble ciego, controlado activamente en un total de 220 pacientes de 20 a 65 años con líneas cantales laterales. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 30,00 % en el grupo de SIAX y del 24,55 % en el grupo de control. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue tres pacientes (2,73 %) de ambos grupos. Las reacciones adversas al SIAX fueron Cefalea cervicogénica, migraña, neuralgia occipital, ptosis palpebral, fibromialgia, dolor musculoesquelético y mialgia.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con líneas cantales laterales

SOC/PT	SIAX (N = 110)	CONTROL (N = 110)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea cervicogénica	1 (0,91)%	-
Migraña	1 (0,91)%	-
Neuralgia occipital	1 (0,91)%	-
Cefalea	-	1 (0,91)%
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	1 (0,91)%	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Fibromialgia	1 (0,91)%	-
Dolor musculoesquelético	1 (0,91)%	-
Mialgia	1 (0,91)%	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cardenales en la zona de inyección	-	1 (0,91)%
Infecciones e infestaciones		
Herpes simple	-	1 (0,91)%

Distonía cervical

La seguridad de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego se evaluó mediante un análisis integrado. Un total de 108 pacientes había recibido SIAX para el tratamiento de la distonía cervical. La tasa de incidencia de eventos adversos para SIAX fue del 31,48 % y las reacciones adversas al medicamento para SIAX fueron del 25,00 %. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego, en pacientes con distonía cervical

SOC / PT	Siax* (N=108)	CONTROL (N = 76)	Placebo (N = 34)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular	9 (8,33%)	5 (6,58%)	-
Dolor musculoesquelético	2 (1,85%)	2 (2,63%)	-
Dolor de cuello	2 (1,85%)	1 (1,32%)	1 (2,94%)
Mialgia	1 (0,93%)	-	1 (2,94%)
Trismus	1 (0,93%)	3 (3,95%)	-
Hernia discal intervertebral	-	-	1 (2,94%)
Rigidez musculoesquelética	-	1 (1,32%)	-
Rigidez de la nuca	-	1 (1,32%)	-
Tortícolis	1 (0,93%)	1 (1,32%)	-
Trastornos gastrointestinales			
Disfagia	9 (8,33%)	6 (7,89%)	-
Malestar epigástrico	1 (0,93%)	-	-
Náusea	1 (0,93%)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Dolor	4 (3,70%)	5 (6,58%)	-
Dolor en la zona de inyección	2 (1,85%)	1 (1,32%)	-
Dolor axilar	1 (0,93%)	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	3 (2,78%)	4 (5,26%)	-
Temblor cefálico en reposo	2 (1,85%)	-	-
Mareo	-	2 (2,63%)	1 (2,94%)
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	2 (1,85%)	-	1 (2,94%)
Herpes zóster	1 (0,93%)	-	-
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	1 (0,93%)	-	-
Insomnio	1 (0,93%)	-	-
Alteración del humor	1 (0,93%)	-	-
Trastorno de ansiedad	-	1 (1,32%)	-
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	1 (0,93%)	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disfonía	1 (0,93%)	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	1 (0,93 %)	-	-
Reacción cutánea	-	1 (1,32 %)	-
Trastornos del oído y del laberinto			
Efusión del oído medio	-	-	1 (2,94 %)

Interacciones:

- La eficacia de los productos de toxina botulínica puede potenciarse cuando estos se administran de forma conjunta con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos que

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interfieren con la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares de tipo tubocurarina. La administración continua de SIAX en combinación con antibióticos aminoglucósidos o espectinomina está contraindicada. Los pacientes tratados con SIAX deben usar con cautela la polimixina, la tetraciclina o la lincomicina.

- 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 Siax® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Blefaroespasma

Siax® reconstituido (ver la tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja estéril calibre 27 - 30 sin guía electromiográfica cuando se administra para el blefaroespasma. La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 U (0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio) inyectada en el músculo orbicular medial y pretarsal posterior del párpado superior y en el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se puede apreciar en los tres días siguientes y alcanza su pico dentro de una a dos semanas después del tratamiento.

Los efectos de cada tratamiento deben durar aproximadamente tres meses y este proceso se puede repetir según se desee. Si el tratamiento inicial se considera ineficaz (si el efecto no dura más de dos meses), la dosis puede aumentarse hasta dos veces durante las sesiones de repetición del tratamiento. Sin embargo, parece haber pocos beneficios de inyectar más de 5,0 U por sitio.

Se puede desarrollar cierta tolerancia en el tratamiento del blefaroespasma si las inyecciones se administran con una frecuencia mayor a cada tres meses, siendo poco probable obtener un efecto permanente. La dosis acumulativa del tratamiento con Siax® en un período de 30 días no debe exceder las 200 U.

- Parálisis cerebral

Siax® reconstituido (ver la tabla de dilución) se debe inyectar utilizando una aguja estéril calibre 26 - 30 cuando se administra para la parálisis cerebral pediátrica. Se recomienda inyectarlo en cada una de las cabezas media y lateral de los músculos gastrocnemios. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal para los músculos gastrocnemios afectados en pacientes con hemiplejía y la dosis máxima administrada no debe exceder las 200 U/paciente por vez. En pacientes con diplejía, se debe administrar una dosis total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre ambas piernas. Después de la inyección, los pacientes deben ser vigilados por al menos 30 minutos para identificar la aparición de eventos adversos agudos.

- Líneas glabellares

Siax® debe reconstituirse con solución salina estéril (cloruro de sodio al 0,9%) hasta alcanzar 4 U/0,1 ml. Usando una aguja calibre 30 para inyección, se inyectan 20 U de Siax® en dos sitios sobre cada músculo corrugador y un sitio sobre el músculo prócer, lo que da un total de 5 sitios con 0,1 ml por sitio. Para reducir las complicaciones asociadas a los párpados caídos (ptosis), evite las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con músculos corrugadores grandes. Al inyectar el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre cada ceja, se debe elegir

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

un sitio alejado de al menos 1 cm del borde supraorbital. Siax® debe inyectarse con cuidado de forma que no entre en los vasos sanguíneos.

Para prevenir la efusión de las áreas debajo del borde orbital coloque el dedo pulgar o índice firmemente en esta área antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe dirigirse hacia arriba y hacia el centro, y la dosis inyectada tiene que ser medida con precisión. El músculo corrugador y el músculo orbicular son los que mueven el centro de la frente y producen arrugas faciales. Los músculos prócer y depresor superciliar empujan la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a que la posición, el tamaño y el uso de estos músculos difieren entre una persona y otra, la dosis eficaz se determina según observaciones generales de la capacidad del paciente para mover los músculos superficiales inyectados.

El efecto del tratamiento con Siax® para las arrugas glabellares dura aproximadamente de 3 a 4 meses. La seguridad y la eficacia de dosis frecuentes de este medicamento no se han evaluado clínicamente y, por lo tanto, no se recomienda su uso frecuente. La primera administración de este medicamento generalmente induce la denervación química en los músculos inyectados 1 a 2 días después de la inyección y la intensidad de este efecto aumenta durante la primera semana.

- Espasticidad en extremidades superiores

La dosis exacta y cantidad de sitios de inyección deben adaptarse a cada persona según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular a nivel local y las respuestas del paciente a tratamientos previos. La mejoría clínica en el tono muscular se observó dentro de 4 a 6 semanas después del tratamiento. En un ensayo clínico se administraron las siguientes dosis:

Músculo	Dosis total: cantidad de sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U: hasta 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor cubital del carpo	10 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U: 1 – 2 sitios

En un ensayo clínico, la dosis no excedió el máximo de 360 U y se inyectó dividiendo la dosis para cada músculo.

Siax® reconstituido se inyectó usando una aguja estéril de calibre 24 – 30 en los músculos superficiales. En músculos más profundos puede administrarse con agujas de mayor longitud. La inducción de electromiografía y las técnicas de estimulación nerviosa son útiles para localizar los músculos.

- Líneas cantales laterales

Las líneas cantales laterales surgen en gran medida de la actividad de los músculos orbicularis oculi alrededor del ojo, responsables del parpadeo y del cierre de los párpados. La contracción forzada de la orbicularis oculi produce pliegues laterales y radiales (líneas patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales difiere entre los pacientes. Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientada hacia afuera del ojo. Inyectar 4 unidades de Siax® reconstituido en 3 sitios por lado (6 puntos de inyección en total) en el músculo orbicularis oculi lateral para un total de 24 unidades (12 unidades por lado). No se ha evaluado la

seguridad y eficacia de este producto con respecto al periodo de retratamiento para las líneas cantales laterales.

- Distonía cervical

Con una jeringa de calibre 25-30 y del tamaño adecuado, administre el producto diluido (consulte la Tabla de dilución). Utilice agujas de una longitud adecuada según la profundidad del tejido muscular.

Administre el producto donde sea necesario (es decir, el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, el grupo de los escalenos, el esplenio del cuello, el trapecio, etc.) para el tratamiento de la distonía cervical. (Por favor, referirse a 'Información para el médico')

En caso de dificultad para distinguir entre los diferentes músculos, se puede administrar la inyección con guía electromiográfica (EMG). La dosis para un sitio no debe superar las 50 U. Al administrar el producto en la región del músculo esternocleidomastoideo, la dosis no debe superar las 100 U. Para minimizar la incidencia del trastorno del habla, no se debe realizar la administración a ambos lados de los músculos del cuello. En la primera etapa del tratamiento, la dosis total no debe superar las 200 U, y las dosis posteriores a la dosis inicial se ajustan según el grado de respuesta a la primera administración del producto. La dosis por tratamiento no debe superar las 300 U.

La evaluación de la eficacia y la seguridad de Siax® en relación con la distonía cervical se realizaron durante 12 semanas después de la administración de una dosis única para los pacientes con trastorno neurológico del movimiento.

* Información para el médico

En dos ensayos clínicos en los que participaron pacientes con distonía cervical, la dosis mediana total para 108 sujetos que recibieron Siax® fue de 167,5 unidades, y la dosis para cada músculo (sitio de inyección) es la siguiente:

[Técnica de Dilución]

Músculo (sitio de inyección)	Cantidad de pacientes	Dosis expuesta en el ensayo clínico (unidad)		
		Mediana	Media ± DE	25~75%
Esternocleidomastoideo	94	40	47,63±23,45	30~70
Longísimo	11	30	29,27±20,66	30~40
Esplenio del cuello	22	50	53,02±22,59	50~65
Elevador de la escápula	41	30	36,62±23,56	30~40
Escaleno	19	20	25,79±16,85	20~30
Esplenio de la cabeza	102	60	63,63±29,63	60~75
Trapecio	53	25	33,42±22,10	25~50
Semiespinoso de la cabeza	41	40	44,39±26,49	40~50

Antes de la inyección, reconstituya Siax® liofilizado con solución salina estéril sin agregar preservantes. El diluyente recomendado es el cloruro de sodio al 0,9%. Agregue la cantidad adecuada de diluyente a una jeringa del tamaño apropiado. Agregue lentamente el diluyente al frasco porque el medicamento se desnaturalizará si se producen burbujas o fluctuaciones similares. Si el diluyente no se agrega al frasco en condiciones de vacío, el frasco debe desecharse. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en la etiqueta y administre el medicamento reconstituido en su totalidad dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. El medicamento reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (entre 2

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

y 8°C) y debe ser transparente, incoloro y estar libre de materias extrañas. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes del tratamiento para detectar la presencia de materias extrañas y decoloración. No use un mismo frasco para más de un paciente ya que este medicamento y diluyente no contienen preservantes.

<Tabla de dilución>

Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultante (U/0,1ml)
0,5 ml	10,0 U
1,0 ml	5,0 U
2,0 ml	2,5 U
4,0 ml	1,25 U

Nota: Estas diluciones se han calculado para un volumen de inyección de 0,1 ml. También es posible reducir o aumentar la dosis inyectando un volumen más pequeño o más grande desde 0,05 ml (dosis disminuida en un 50%) hasta 0,15 ml (dosis aumentada en un 50%).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12 junio 2020 allegado mediante radicado No. 20201209902

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

3.6.12. NOVOEIGHT® 250 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20082671
Radicado : 20201210497
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:
Polvo esteril para reconstituir a solucion inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).
NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000), muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfodema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Confusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497

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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.13. NOVOEIGHT® 500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090706
Radicado : 20201210511
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica
Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000), muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Confusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511

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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. NOVOEIGHT® 1000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090707
Radicado : 20201210530
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica
Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000), muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfodema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Confusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530

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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.15. NOVOEIGHT® 1500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20090708
Radicado : 20201210519
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica
Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000), muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Confusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519

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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.16. ERITROMAX 2000 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20096478
Radicado : 20201212450
Fecha : 12/11/2020
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición:

Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
Anemia debida a zidovudina en pacientes con hvi.
Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer.
Reducción de transfusión alogénica.

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada
- aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos
- hipersensibilidad a eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina. Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con eritromax® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 u.i./kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos:

La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

Suplementos de hierro:

Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 u.i./kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 u.i./kg tres veces a la semana, y si es necesario aumentar, llegar a 60- 75 u.i. /kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dl (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100ng/ml, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumenta muy rápidamente (cerca de 2g/dl a la semana), el tratamiento con eritromax® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son reestablecidos los niveles deseados.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidas en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina b12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada. El límite máximo de la dosis de este medicamento es de 225 u.i./kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados

Previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 u.i./kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 u.i./kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 u.i./kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de eritromax® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 u.i./kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico.

No se recomienda exceder 200 u.i./kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 7004700-01 allegado mediante radicado No. 20201212450
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201212450

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

3.6.17. FABRAZYME 5mg

Expediente : 19951125
Radicado : 20201215020
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 5 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embrionario debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Tabla 3
 Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Immunogenia

De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

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. 20201098236
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201098236
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201098236

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

- En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisado la versión 2.4 del Plan de Gestión de Riesgos del producto Fabrazyme, se evidencia que el documento está dirigido a la Unión Europea, por lo cual se debe allegar un PGR dirigido a Colombia, donde se contemplen el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización a utilizar en el país, tanto de rutina como adicionales, o bien, se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR presentado se aplicará localmente.

- Calidad:

El interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

- Seguridad y eficacia:

Eliminar la frase “Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares” del texto de indicaciones, por cuanto esta corresponde a efectos que resultan del mecanismo de acción. Dicha frase podrá ser incluida en otra sección de la información farmacológica, mas no en la indicación.

3.6.18. FABRAZYME 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 20201213396

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 13/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 35 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embriofetal debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Tabla 3
 Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Immunogenia

De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

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. 20201096978
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201096978
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201096978

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

- En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisado la versión 2.4 del Plan de Gestión de Riesgos del producto Fabrazyme, se evidencia que el documento está dirigido a la Unión Europea, por lo cual se debe allegar un PGR dirigido a Colombia, donde se contemplen el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización a utilizar en el país, tanto de rutina como adicionales, o bien, se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR presentado se aplicará localmente.

- Calidad:

El interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

- Seguridad y eficacia:

Eliminar la frase “Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares” del texto de indicaciones, por cuanto esta corresponde a efectos que resultan del mecanismo de acción. Dicha frase podrá ser incluida en otra sección de la información farmacológica, mas no en la indicación.

3.6.19. CEREZYME® 400U

Expediente : 20013754

Radicado : 20191217299 / 20191225577 / 20201214598

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 17/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 400U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cerezyme (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- trombocitopenia;
- enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a Cerezyme® tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme® y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Cerezyme® deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Precauciones

Generales

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con Cerezyme® (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben Cerezyme®. No se ha establecido una relación causal con Cerezyme®. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con Cerezyme® deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar Cerezyme® a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme® es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme® no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme® o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme® en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme® atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme®, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme® durante todo el embarazo. Es necesario

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cerezyme® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de Cerezyme® en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Cerezyme® y Ceredase® (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo.

Cerezyme® se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

Precauciones Especiales

Cerezyme® no debe ser diluido ni mezclado con ningún otro medicamento.

Cerezyme® no debe considerarse como intercambiable con otros Imiglucerasas, debido a que no se han establecido pruebas de biocomparabilidad para los medicamentos huérfanos, por lo que implica un riesgo en términos de seguridad y/o eficacia para el paciente.

No deberá mezclarse para una misma infusión, dos o más medicamentos con el mismo principio activo de diferente fabricante.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias, frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) y raras ($1/10.000$ a $< 1/1000$) en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea, parestesia*
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes:	Taquicardia*, cianosis*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Enrojecimiento facial*, hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes:	Disnea*, tos*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad
	Raras:	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes:	Urticaria/angioedema*, prurito*, exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Artralgia, lumbalgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Molestias en el lugar de la infusión, ardor en el lugar de la infusión, hinchazón en el lugar de la infusión, absceso estéril en el lugar de la infusión, molestias torácicas, fiebre, escalofríos, fatiga

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcados con * en la tabla superior), en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) se administra por infusión intravenosa en un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada paciente. Se ha demostrado la

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Las dosis iniciales varían desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces por semana hasta 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La mayoría de los datos disponibles se refiere a la dosis de 60 U/kg cada 2 semanas, la cual ha conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la que se dispone de más datos.

El grado de severidad de la enfermedad podrá dictar que el tratamiento sea iniciado a una dosis relativamente alta o administrado con relativamente mayor frecuencia. Ajustes en la dosis deberán realizarse de manera individual, y puede aumentar o disminuir, basándose en el logro de los objetivos terapéuticos determinados por medio de exhaustivas evaluaciones de rutina de las manifestaciones clínicas del paciente.

Población pediátrica

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica.

No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones.

Forma de administración

Cerezyme® deberá almacenarse a 2-8°C. Después de su reconstitución, Cerezyme® debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. Dado que es una solución proteica, ocasionalmente puede ocurrir una ligera floculación (que se describe como fibras translúcidas delgadas) luego de su dilución. La solución diluida puede filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm conectado a una línea intravenosa durante su administración. Cualquier frasco que contenga partículas opacas o que se encuentre decolorado no deberá utilizarse.

NO UTILICE Cerezyme® luego de la fecha de expiración indicada en el frasco.

En el día de uso, después de determinar la cantidad correcta de Cerezyme® a ser administrada al paciente, el número apropiado de frascos se reconstituye cada uno con agua estéril para inyectables, USP. Las concentraciones y volúmenes de administración finales se proveen en la siguiente tabla:

	Frasco de 400 Unidades
Agua estéril para reconstitución	10,2 mL
Volumen final de producto reconstituido	10,6 mL
Concentración luego de la reconstitución	40 U/mL
Volumen extraíble	10,0 mL
Unidades de enzima en el volumen final	400 unidades



Un volumen nominal de 10 mL es extraído de cada frasco de 400 unidades. La cantidad apropiada de Cerezyme® para cada paciente es diluida con cloruro de sodio para inyectables al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 mL.

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante infusión intravenosa durante un lapso de 1-2 horas. En las infusiones iniciales, Cerezyme® debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de infusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de infusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional de la salud

La dosis deberá diluirse utilizando técnicas asépticas. Dado que Cerezyme® no contiene ningún preservativo, luego de su reconstitución, los frascos deberán ser diluidos rápidamente y no deberán ser almacenados para uso posterior. Una vez reconstituido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 12 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente (25°C) y a 2-8°C. Una vez diluido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8°C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso de tiempo de respuesta prolongado, permite que se puedan hacer ocasionalmente pequeños ajustes de dosis para evitar que se desechen frascos usados parcialmente. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede ser incrementada o disminuida ligeramente para utilizar cada frasco en su totalidad, siempre y cuando la dosis mensual administrada permanezca sin mayor alteración.

Puede valorarse realizar la infusión de Cerezyme® en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones.

La decisión de pasar al paciente a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable.

La administración de la infusión de Cerezyme® en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional de la salud en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento.

Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional de la salud. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

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. 2020010124 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto SmPC de EMA versión de Agosto 2013 V2 allegado mediante radicado No. 20201214598
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191217299

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 400U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cerezyme (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- trombocitopenia;
- enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a Cerezyme® tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme® y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Cerezyme® deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Precauciones:

Generales:

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con Cerezyme® (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben Cerezyme®. No se ha establecido una relación causal con Cerezyme®. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con Cerezyme® deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar Cerezyme® a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme® es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme® no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme® o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme® en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme® atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme®, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme® durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Cerezyme® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Uso Pediátrico:

La seguridad y efectividad de Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de Cerezyme® en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Cerezyme® y Ceredase® (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo.

Cerezyme® se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo, la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

Precauciones Especiales:

Cerezyme® no debe ser diluido ni mezclado con ningún otro medicamento.

Cerezyme® no debe considerarse como intercambiable con otros Imiglucerasas, debido a que no se han establecido pruebas de biocomparabilidad para los medicamentos huérfanos, por lo que implica un riesgo en términos de seguridad y/o eficacia para el paciente.

No deberá mezclarse para una misma infusión, dos o más medicamentos con el mismo principio activo de diferente fabricante.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias, frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) y raras ($1/10.000$ a $< 1/1000$) en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea, parestesia*
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes:	Taquicardia*, cianosis*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Enrojecimiento facial*, hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes:	Disnea*, tos*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad
	Raras:	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes:	Urticaria/angioedema*, prurito*, exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Artralgia, lumbalgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Molestias en el lugar de la infusión, ardor en el lugar de la infusión, hinchazón en el lugar de la infusión, absceso estéril en el lugar de la infusión, molestias torácicas, fiebre, escalofríos, fatiga

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcados con * en la tabla superior), en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrompan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) se administra por infusión intravenosa en un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada paciente. Se ha

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Las dosis iniciales varían desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces por semana hasta 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La mayoría de los datos disponibles se refiere a la dosis de 60 U/kg cada 2 semanas, la cual ha conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la que se dispone de más datos.

El grado de severidad de la enfermedad podrá dictar que el tratamiento sea iniciado a una dosis relativamente alta o administrado con relativamente mayor frecuencia. Ajustes en la dosis deberán realizarse de manera individual, y puede aumentar o disminuir, basándose en el logro de los objetivos terapéuticos determinados por medio de exhaustivas evaluaciones de rutina de las manifestaciones clínicas del paciente.

Población pediátrica:

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica.

No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones.

Forma de administración:

Cerezyme® deberá almacenarse a 2-8°C. Después de su reconstitución, Cerezyme® debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. Dado que es una solución proteica, ocasionalmente puede ocurrir una ligera floculación (que se describe como fibras translúcidas delgadas) luego de su dilución. La solución diluida puede filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm conectado a una línea intravenosa durante su administración. Cualquier frasco que contenga partículas opacas o que se encuentre decolorado no deberá utilizarse.

NO UTILICE Cerezyme® luego de la fecha de expiración indicada en el frasco.

En el día de uso, después de determinar la cantidad correcta de Cerezyme® a ser administrada al paciente, el número apropiado de frascos se reconstituye cada uno con agua estéril para inyectables, USP. Las concentraciones y volúmenes de administración finales se proveen en la siguiente tabla:

	Frasco de 400 Unidades
Agua estéril para reconstitución	10,2 mL
Volumen final de producto reconstituido	10,6 mL
Concentración luego de la reconstitución	40 U/mL
Volumen extraíble	10,0 mL
Unidades de enzima en el volumen final	400 unidades

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un volumen nominal de 10 mL es extraído de cada frasco de 400 unidades. La cantidad apropiada de Cerezyme® para cada paciente es diluida con cloruro de sodio para inyectables al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 mL.

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante infusión intravenosa durante un lapso de 1-2 horas. En las infusiones iniciales, Cerezyme® debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de infusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de infusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional de la salud

La dosis deberá diluirse utilizando técnicas asépticas. Dado que Cerezyme® no contiene ningún preservativo, luego de su reconstitución, los frascos deberán ser diluidos rápidamente y no deberán ser almacenados para uso posterior. Una vez reconstituido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 12 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente (25°C) y a 2-8°C. Una vez diluido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8°C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso de tiempo de respuesta prolongado, permite que se puedan hacer ocasionalmente pequeños ajustes de dosis para evitar que se desechen frascos usados parcialmente. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede ser incrementada o disminuida ligeramente para utilizar cada frasco en su totalidad, siempre y cuando la dosis mensual administrada permanezca sin mayor alteración.

Puede valorarse realizar la infusión de Cerezyme® en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones.

La decisión de pasar al paciente a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable.

La administración de la infusión de Cerezyme® en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional de la salud en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento.

Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional de la salud. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N70

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 8.0 del producto Cerezyme.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto SmPC de EMA versión de agosto 2013 V2 allegado mediante radicado No. 20201214598 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191217299.

De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.20. AVAXIM® 80 U PEDIATRICO

Expediente : 19939796
Radicado : 20191244409 / 20201214050
Fecha : 17/11/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contienen 80 AgU de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se indica para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños entre 12 meses y 15 años de edad inclusive.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas, debido a su utilización durante la fabricación).
- Hipersensibilidad después de una inyección anterior de esta vacuna.
- La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto, se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado.

En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$) incluidos los casos aislados.

Durante los estudios clínicos, más de 3500 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con esta vacuna (unas 7000 dosis fueron administradas).

Todas las reacciones adversas fueron moderadas y limitadas a los primeros días después de la vacunación con regresión espontánea. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis. Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: irritabilidad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefaleas

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolores abdominales, diarreas, náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente: reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, edema o induración, fiebre, astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuente: erupción, urticaria

Experiencia posterior a la comercialización

Con base en notificaciones espontáneas, las siguientes reacciones adversas también se han informado durante el uso comercial de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO. Estas reacciones se han informado con muy poca frecuencia; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Síncope vasovagal en respuesta a la inyección

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.ansm.sante.fr".

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. No se modifican las tasas de seroprotección, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando se administra esta vacuna sola.

En caso de administración simultánea, esta vacuna, no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos lugares separados, con el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, o sean las vacunas conteniendo una o varias valencias tal y como: difteria, tétanos, pertussis (acelular o de gérmenes enteros), Haemophilus influenzae de tipo B y poliomielitis inactivada u oral.

La vacuna se puede administrar simultáneamente, pero en dos lugares de inyección diferentes, con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Esta vacuna puede utilizarse como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

La vacunación primaria queda garantizada por una sola dosis de vacuna. La dosis recomendada es de 0,5 ml por cada inyección. Para asegurar una protección a largo plazo, se recomienda administrar una dosis de refuerzo entre 6 y 36 meses después de la primera inyección.

Se estima que los anticuerpos anti-VHA persisten varios años (durante más de 10 años) después de la segunda dosis (refuerzo).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.
El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

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

No inyectar por vía intradérmica.

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. 2020009774 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto 1 allegado mediante radicado No. 20201214050
- Información para Prescribir 05/Feb/2018 allegado mediante radicado No. 20201214050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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 0.5 mL de suspensión contienen 80 AgU de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se indica para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños entre 12 meses y 15 años de edad inclusive.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas, debido a su utilización durante la fabricación).
- Hipersensibilidad después de una inyección anterior de esta vacuna.
- La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto, se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de **AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO** durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado.

En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$) incluidos los casos aislados.

Durante los estudios clínicos, más de 3500 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con esta vacuna (unas 7000 dosis fueron administradas).

Todas las reacciones adversas fueron moderadas y limitadas a los primeros días después de la vacunación con regresión espontánea. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis. Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: irritabilidad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefaleas

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolores abdominales, diarreas, náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente: reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, edema o induración, fiebre, astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: erupción, urticaria

Experiencia posterior a la comercialización:

Con base en notificaciones espontáneas, las siguientes reacciones adversas también se han informado durante el uso comercial de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO. Estas reacciones se han informado con muy poca frecuencia; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Síncope vasovagal en respuesta a la inyección

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

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del programa de vigilancia de ESAVI de su institución, o también puede comunicarlos directamente al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. en Colombia.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. No se modifican las tasas de seroprotección, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando se administra esta vacuna sola.

En caso de administración simultánea, esta vacuna, no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos lugares separados, con el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, o sean las vacunas conteniendo una o varias valencias tal y como: difteria, tétanos, pertussis (acelular o de gérmenes enteros), *Haemophilus influenzae* de tipo B y poliomielitis inactivada u oral.

La vacuna se puede administrar simultáneamente, pero en dos lugares de inyección diferentes, con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Esta vacuna puede utilizarse como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Población pediátrica:

La vacunación primaria queda garantizada por una sola dosis de vacuna. La dosis recomendada es de 0,5 ml por cada inyección. Para asegurar una protección a largo plazo, se recomienda administrar una dosis de refuerzo entre 6 y 36 meses después de la primera inyección.

Se estima que los anticuerpos anti-VHA persisten varios años (durante más de 10 años) después de la segunda dosis (refuerzo).

Forma de administración:

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.
El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0 del producto AVAXIM.

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.21 FACTOR HUMANO ANTIHEMOFILICO METODO M HEMOFIL M

Expediente : 35076
Radicado : 20191208402 / 20201213098
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:
Cada vial (10mL) contiene 1000 UI de Factor VIII de coagulación

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Se han documentado reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se incluyen la anafilaxia, con Hemofil M, las cuales se han manifestado, por ejemplo, con broncoespasmo, disnea, hipotensión, dolor en el pecho, edema facial, urticaria, erupción cutánea, rubor, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII -siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición- y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) que, según se cree, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Transmisión de agentes infecciosos

Hemofil M se produce a partir de plasma humano. Los productos derivados del plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de transmisión de un agente infeccioso con dichos productos se ha reducido mediante la selección de los donantes de plasma en cuanto a su exposición previa a ciertos virus, de pruebas para detectar algunas infecciones virales actuales y la inactivación o eliminación de ciertos virus. Se debería valorar la conveniencia de administrar vacunas apropiadas (contra las hepatitis A y B) a pacientes que reciben con regularidad o en forma reiterada productos derivados del plasma, como Hemofil M. A pesar de estas medidas, dichos productos todavía podrían transmitir enfermedades. Este producto es un derivado de sangre humana, por lo que es imposible excluir por completo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como p.ej.: virus y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Lo mismo puede suceder con virus y otros organismos patógenos desconocidos o emergentes. Se pide a los médicos y otros proveedores de cuidados de la salud que informen sobre TODAS las infecciones que, en su opinión, podrían haber sido transmitidas por este producto, a Baxalta US Inc., al 1-800-423-2090 (en Estados Unidos.). El médico debería comentar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos derivados de sangre o plasma pueden presentar señales o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente la hepatitis no A ni B. No obstante, como se explica en farmacología clínica, en un grupo de pacientes de este tipo tratados con Hemofil M ninguno tuvo señales ni síntomas de hepatitis no A ni B durante periodos de observación de tres a nueve meses.

Precauciones

La identificación del defecto de coagulación como una deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Inhibidores del Factor VIII

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debería evaluar al paciente para ver si se están formando inhibidores del Factor VIII.

No se debe esperar ningún beneficio al usar este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Formación de anticuerpos contra proteína de ratón

Hemofil M contiene cantidades minúsculas de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidad de actividad de AHF). Es posible que los pacientes tratados con Hemofil M adquieran hipersensibilidad a la proteína de ratón. No se tienen informes de casos de hipersensibilidad a la proteína de ratón.

Aumento de la frecuencia del pulso

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debería tomar la frecuencia del pulso antes de la administración de Hemofil M y durante ésta. Si se produce aceleración significativa del pulso, generalmente basta reducir la velocidad de administración o suspender temporalmente la infusión para que los síntomas desaparezcan con prontitud.

Sensibilidad al látex

Algunos componentes utilizados en el empaque de este producto contienen látex de caucho natural, que podría causar reacciones alérgicas. Sea cauteloso cuando trate pacientes sensibles al látex de caucho natural.

Información para los pacientes

- Recomiende a los pacientes que informen a su médico u otro proveedor de cuidados de la salud sobre cualquier reacción adversa o problema que ocurran después de la administración de Hemofil M.
- Informe a las mujeres embarazadas y personas con trastornos inmunitarios sobre los efectos del parvovirus B19. Los síntomas de la infección por el parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos y congestión nasal, seguidos unas dos semanas después de erupción cutánea y artralgia.
- Informe a los pacientes sobre las señales y síntomas de la hepatitis A, que pueden incluir de varios días a semanas de inapetencia, cansancio y febrícula, seguidos de náusea, vómito y dolor abdominal. Otros síntomas comunes son el oscurecimiento de la orina e ictericia. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si se presentan tales síntomas.
- Informe a los pacientes sobre las señales iniciales de las reacciones por hipersensibilidad, como la urticaria local o generalizada, edema facial, rubor, náusea, sensación de opresión torácica, sibilancias, disnea, hipotensión y anafilaxia. Recomiende a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico si se producen estos síntomas.

Pruebas de laboratorio

Aunque las dosis se pueden calcular con las fórmulas siguientes, se aconseja que, siempre que sea posible, se realicen pruebas de laboratorio apropiadas de muestras de plasma del paciente a intervalos adecuados para asegurarse de alcanzar y mantener niveles adecuados de AHF.

Se debe suponer que hay inhibidores si el AHF presente en el plasma del paciente no alcanza los niveles esperados o no se controla el sangrado después de administrar una dosis aparentemente. El uso de procedimientos de laboratorio apropiados permite demostrar la presencia de inhibidores y cuantificarla en unidades de AHF neutralizadas por mililitro de plasma o por volumen total estimado de plasma.

Si los niveles de inhibidores son bajos (es decir, <10 UB [unidades Bethesda]/mL) después de administrar unidades de AHF suficientes para neutralizarlos, el uso de unidades de AHF adicionales generará la respuesta esperada.

Embarazo

Categoría de embarazo C. No se han realizado estudios reproductivos en animales con Hemofil M. Tampoco se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres embarazadas. Se desconoce si Hemofil M puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Durante el embarazo sólo debe administrarse Hemofil M si está claramente indicado.

Lactancia

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres lactantes. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Se recomienda a los médicos valorar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios en cada paciente antes de recetar Hemofil M.

Sólo se debe administrar Hemofil M a mujeres lactantes si está clínicamente indicado.

Reacciones adversas:
Reacciones adversas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos, realizados con Hemofil M, en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74), y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients, PUP; N = 50).

Reacciones adversas en ensayos clínicos		
Clase de sistema de órganos (SOC)	Término preferido de MedDRA	Número de casos (Porcentaje de frecuencia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	3 (5,7%) ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático trastornos del sistema nervioso	Mareos	1 (0,8%)
	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

*En un estudio de 43 PUP evaluables y 10 pacientes mínimamente tratados (minimally treated patients, MTP), es decir, pacientes con una sola exposición a otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre, en 3 de los 53 pacientes (5,7%) se formaron inhibidores durante el estudio.

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor antihemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a la proteína de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos. En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos, además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Además de ensayos clínicos, se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto, enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido. Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad. Trastornos oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular. Trastornos cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia.

Trastornos vasculares: Hipotensión y rubor.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación.
Trastornos gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis.
Trastornos generales y del sitio de administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Hemofil M se administra exclusivamente por vía intravenosa.
Es posible calcular la concentración máxima esperada de AHF *in vivo*, expresada como UI/dL de plasma o porcentaje (%) de lo normal, al multiplicar por dos la dosis administrada por kilogramo de peso corporal (UI/kg). Este cálculo se basa en el hallazgo clínico de Abildgaard *et al* que se sustenta en datos de un estudio en colaboración sobre la recuperación y supervivencia in vivo con 15 lotes de Hemofil M en 56 personas con hemofilia, en quienes la media del punto de recuperación máxima fue superior a la media del valor inicial previo a la infusión, de unos 2,0 UI/dL por UI infundida/kg de peso corporal.

- Ejemplo:
- (1) Se debería esperar que la administración de una dosis de 1.750 UI de AHF a un paciente de 70 kg, es decir, 25 UI/kg (1750/70), dé por resultado niveles máximos de $25 \times 2 = 50$ UI/dL (50% de lo normal) después de la infusión de AHF.
 - (2) Se requiere concentración máxima de 70% en un niño de 40 kg. En este caso, la dosis sería de $70/2 \times 40 = 1.400$ UI.
- Esquema de administración recomendado

Es necesario que un médico supervise la administración. El siguiente programa de administración se podría usar como guía.

SANGRADO		
Intensidad del sangrado	Actividad máxima de FAH requerida en sangre post infusión (como porcentaje del normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis temprana o sangrado muscular o de la boca	20 - 40	Iniciar infusión cada 12 a 24 horas durante 1 - 3 días, hasta que desaparezca el episodio hemorrágico según sea indicado por el dolor o se logre la curación
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante normalmente tres días o más, hasta que resuelvan el dolor y la incapacidad.
Sangrados posiblemente mortales, como las lesiones de la cabeza, sangrado de la garganta o dolor abdominal	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

intenso.		
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, lo que incluye extracciones dentales	60-80	En casi 70% de los casos bastan una infusión y terapia antifibrinolítica oral antes de que transcurra una hora
Cirugía mayor	80 -100 (preoperatoria posoperatoria) y	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas según el estado de cicatrización

Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se debería medir el nivel de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Hemofil M suficiente para lograr respuesta clínica satisfactoria.

En algunas circunstancias (p. ej.: presencia de inhibidores de título bajo), podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Es posible que la terapia con Hemofil M resulte ineficaz en pacientes con título alto de inhibidores del factor VIII y se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de factor es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Aunque se puede estimar la dosis mediante los cálculos indicados arriba, es recomendable, siempre que sea posible, realizar pruebas de laboratorio apropiadas en el plasma del paciente, lo que incluye una serie de ensayos de AHF a intervalos adecuados para asegurarse de que se alcancen y mantengan niveles adecuados de AHF.

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. 2020009554 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Información para prescribir versión ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Declaración sucinta V2 del 2019 allegado mediante radicado No. 20191208402

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 250, 500 y 1000 UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Hipersensibilidad:

Se han documentado reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se incluyen la anafilaxia, con Hemofil M, las cuales se han manifestado, por ejemplo, con broncoespasmo, disnea, hipotensión, dolor en el pecho, edema facial, urticaria, erupción cutánea, rubor, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII -siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición- y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) que, según se cree, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Transmisión de agentes infecciosos:

Hemofil M se produce a partir de plasma humano. Los productos derivados del plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de transmisión de un agente infeccioso con dichos productos se ha reducido mediante la selección de los donantes de plasma en cuanto a su exposición previa a ciertos virus, de pruebas para detectar algunas infecciones virales actuales y la inactivación o eliminación de ciertos virus. Se debería valorar la conveniencia de administrar vacunas apropiadas (contra las hepatitis A y B) a pacientes que reciben con regularidad o en forma reiterada productos derivados del plasma, como Hemofil M. A pesar de estas medidas, dichos productos todavía podrían transmitir enfermedades. Este producto es un derivado de sangre humana, por lo que es imposible excluir por completo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como p.ej.: virus y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo mismo puede suceder con virus y otros organismos patógenos desconocidos o emergentes. Se pide a los médicos y otros proveedores de cuidados de la salud que informen sobre TODAS las infecciones que, en su opinión, podrían haber sido transmitidas por este producto, a Baxalta US Inc., al 1-800-423-2090 (en Estados Unidos.). El médico debería comentar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos derivados de sangre o plasma pueden presentar señales o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente la hepatitis no A ni B. No obstante, como se explica en farmacología clínica, en un grupo de pacientes de este tipo tratados con Hemofil M ninguno tuvo señales ni síntomas de hepatitis no A ni B durante periodos de observación de tres a nueve meses.

Precauciones:

La identificación del defecto de coagulación como una deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Inhibidores del Factor VIII:

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debería evaluar al paciente para ver si se están formando inhibidores del Factor VIII.

No se debe esperar ningún beneficio al usar este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Formación de anticuerpos contra proteína de ratón:

Hemofil M contiene cantidades minúsculas de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidad de actividad de AHF). Es posible que los pacientes tratados con Hemofil M adquieran hipersensibilidad a la proteína de ratón. No se tienen informes de casos de hipersensibilidad a la proteína de ratón.

Aumento de la frecuencia del pulso:

Se debería tomar la frecuencia del pulso antes de la administración de Hemofil M y durante ésta. Si se produce aceleración significativa del pulso, generalmente basta reducir la velocidad de administración o suspender temporalmente la infusión para que los síntomas desaparezcan con prontitud.

Sensibilidad al látex:

Algunos componentes utilizados en el empaque de este producto contienen látex de caucho natural, que podría causar reacciones alérgicas. Sea cauteloso cuando trate pacientes sensibles al látex de caucho natural.

Información para los pacientes:

- **Recomiende a los pacientes que informen a su médico u otro proveedor de cuidados de la salud sobre cualquier reacción adversa o problema que ocurran después de la administración de Hemofil M.**
- **Informe a las mujeres embarazadas y personas con trastornos inmunitarios sobre los efectos del parvovirus B19. Los síntomas de la infección por el parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos y congestión nasal, seguidos unas dos semanas después de erupción cutánea y artralgia.**
- **Informe a los pacientes sobre las señales y síntomas de la hepatitis A, que pueden incluir de varios días a semanas de inapetencia, cansancio y febrícula, seguidos de**

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

náusea, vómito y dolor abdominal. Otros síntomas comunes son el oscurecimiento de la orina e ictericia. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si se presentan tales síntomas.

- Informe a los pacientes sobre las señales iniciales de las reacciones por hipersensibilidad, como la urticaria local o generalizada, edema facial, rubor, náusea, sensación de opresión torácica, sibilancias, disnea, hipotensión y anafilaxia. Recomiende a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico si se producen estos síntomas.

Pruebas de laboratorio:

Aunque las dosis se pueden calcular con las fórmulas siguientes, se aconseja que, siempre que sea posible, se realicen pruebas de laboratorio apropiadas de muestras de plasma del paciente a intervalos adecuados para asegurarse de alcanzar y mantener niveles adecuados de AHF.

Se debe suponer que hay inhibidores si el AHF presente en el plasma del paciente no alcanza los niveles esperados o no se controla el sangrado después de administrar una dosis aparentemente. El uso de procedimientos de laboratorio apropiados permite demostrar la presencia de inhibidores y cuantificarla en unidades de AHF neutralizadas por mililitro de plasma o por volumen total estimado de plasma.

Si los niveles de inhibidores son bajos (es decir, <10 UB [unidades Bethesda]/mL) después de administrar unidades de AHF suficientes para neutralizarlos, el uso de unidades de AHF adicionales generará la respuesta esperada.

Embarazo:

Categoría de embarazo C. No se han realizado estudios reproductivos en animales con Hemofil M. Tampoco se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres embarazadas. Se desconoce si Hemofil M puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Durante el embarazo sólo debe administrarse Hemofil M si está claramente indicado.

Lactancia:

No se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres lactantes. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Se recomienda a los médicos valorar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios en cada paciente antes de recetar Hemofil M.

Sólo se debe administrar Hemofil M a mujeres lactantes si está clínicamente indicado.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos, realizados con Hemofil M, en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74), y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients, PUP; N = 50).

Reacciones adversas en ensayos clínicos		
Clase de sistema de órganos (SOC)	Término preferido de MedDRA	Número de casos (Porcentaje de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		frecuencia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	3 (5,7%) ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático trastornos del sistema nervioso	Mareos	1 (0,8%)
	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

***En un estudio de 43 PUP evaluables y 10 pacientes mínimamente tratados (minimally treated patients, MTP), es decir, pacientes con una sola exposición a otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre, en 3 de los 53 pacientes (5,7%) se formaron inhibidores durante el estudio.**

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor antihemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a la proteína de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos. En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos, además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Además de ensayos clínicos, se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto, enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

- Trastornos del sistema inmunitario:** Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad.
- Trastornos oculares:** Deterioro visual e hiperemia ocular.
- Trastornos cardíacos:** Cianosis, bradicardia y taquicardia.
- Trastornos vasculares:** Hipotensión y rubor.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación.
- Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis.
- Trastornos generales y del sitio de administración:** Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Hemofil M se administra exclusivamente por vía intravenosa.

Es posible calcular la concentración máxima esperada de AHF *in vivo*, expresada como UI/dL de plasma o porcentaje (%) de lo normal, al multiplicar por dos la dosis administrada por kilogramo de peso corporal (UI/kg). Este cálculo se basa en el hallazgo clínico de Abildgaard *et al* que se sustenta en datos de un estudio en colaboración sobre la recuperación y supervivencia *in vivo* con 15 lotes de Hemofil M en 56 personas con hemofilia, en quienes la media del punto de recuperación máxima fue superior a la media del valor inicial previo a la infusión, de unos 2,0 UI/dL por UI infundida/kg de peso corporal.

Ejemplo:

- (3) Se debería esperar que la administración de una dosis de 1.750 UI de AHF a un paciente de 70 kg, es decir, 25 UI/kg (1750/70), dé por resultado niveles máximos de $25 \times 2 = 50$ UI/dL (50% de lo normal) después de la infusión de AHF.
- (4) Se requiere concentración máxima de 70% en un niño de 40 kg. En este caso, la dosis sería de $70/2 \times 40 = 1.400$ UI.

Esquema de administración recomendado

Es necesario que un médico supervise la administración. El siguiente programa de administración se podría usar como guía.

SANGRADO		
Intensidad del sangrado	Actividad máxima de FAH requerida en sangre post infusión (como porcentaje del normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis temprana o sangrado muscular o de la boca	20 - 40	Iniciar infusión cada 12 a 24 horas durante 1 - 3 días, hasta que desaparezca el episodio hemorrágico según sea indicado por el dolor o se logre la curación
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante normalmente tres días o más, hasta que resuelvan el dolor y la incapacidad.
Sangrados posiblemente mortales, como las lesiones de la cabeza, sangrado de la garganta o dolor abdominal intenso.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, lo que incluye extracciones dentales	60-80	En casi 70% de los casos bastan una infusión y terapia antifibrinolítica oral antes de que transcurra una hora
Cirugía mayor	80 -100 (preoperatoria y posoperatoria)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas según el estado de cicatrización



Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se debería medir el nivel de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Hemofil M suficiente para lograr respuesta clínica satisfactoria.

En algunas circunstancias (p. ej.: presencia de inhibidores de título bajo), podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Es posible que la terapia con Hemofil M resulte ineficaz en pacientes con título alto de inhibidores del factor VIII y se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de factor es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Aunque se puede estimar la dosis mediante los cálculos indicados arriba, es recomendable, siempre que sea posible, realizar pruebas de laboratorio apropiadas en el plasma del paciente, lo que incluye una serie de ensayos de AHF a intervalos adecuados para asegurarse de que se alcancen y mantengan niveles adecuados de AHF.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto HEMOFIL M.

Así mismo, la Sala recomendar aprobar el Inserto versión ccsi42015079, la información para prescribir versión ccsi42015079 y la declaración sucinta V2 del 2019 allegados mediante radicado No. 20191208402.

De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.22. FASTURTEC® 1,5 mg / mL

Expediente : 20060952
Radicado : 20191226604 / 20201213074
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 1,5 mg de Rasburicasa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos. rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

- Rasburicasa, como otras proteínas, tiene el potencial de inducir respuestas alérgicas en seres humanos, incluyendo anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por la aparición de reacciones anafilácticas, reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. En caso de reacción alérgica severa, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente y permanentemente, e iniciarse un tratamiento adecuado.
- Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa en pacientes tratados y voluntarios sanos a los que se les administró rasburicasa.
- Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, tienen riesgo incrementado de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas.
- Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones:

Se debe tener precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergias atópicas.

La administración de Fasturtec® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. Fasturtec® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol

Reacciones adversas:

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raras ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy raro $<0.01\%$, Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ensayos clínicos para registro:

Efectos indeseables, todos los grados, posiblemente atribuibles a rasburicasa

-Trastornos del sistema nervioso Muy común: cefalea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos gastrointestinales Muy común: vómitos (Grado 3/4: común), náuseas (Grado 3/4: común), diarrea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración Muy común: fiebre (Grado 3/4: común),

Reportes post comercialización:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco común: hemólisis que podría estar relacionada con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia.

-Trastornos del sistema inmune Común: reacciones alérgicas. Estos incluyen principalmente erupción cutánea y urticaria.

Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxis y / o shock anafiláctico con desenlace potencialmente fatal.

-Trastornos del sistema nervioso Poco común: convulsiones. Frecuencia no conocida: contracciones musculares involuntarias*. *Frecuencia estimada de estudio clínico de pivote.

Interacciones:

En humanos no hay estudios de metabolismo que estén llevando a cabo. Al ser rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones fármaco-fármaco.

Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20mg/kg/día.

Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa en 50mL de solución de cloruro sódico al 9mg/mL (0.9% p/v) durante 30min.

La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica).

La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa

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. 2020009563 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 allegado mediante radicado No. 20191226604
- Información para prescribir versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 allegado mediante radicado No. 20191226604

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1,5 mg de Rasburicasa

Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1,5 mg de rasburicasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos. rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

- Rasburicasa, como otras proteínas, tiene el potencial de inducir respuestas alérgicas en seres humanos, incluyendo anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por la aparición de reacciones anafilácticas, reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. En caso de reacción alérgica severa, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente y permanentemente, e iniciarse un tratamiento adecuado.
- Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa en pacientes tratados y voluntarios sanos a los que se les administró rasburicasa.
- Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, tienen riesgo incrementado de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones:

Se debe tener precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergias atópicas.

La administración de Fasturtec® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. Fasturtec® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol

Reacciones adversas:

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raras ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy raro $<0.01\%$, Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ensayos clínicos para registro:

Efectos indeseables, todos los grados, posiblemente atribuibles a rasburicasa

- Trastornos del sistema nervioso Muy común: cefalea (Grado 3/4: poco común)
- Trastornos gastrointestinales Muy común: vómitos (Grado 3/4: común), náuseas (Grado 3/4: común), diarrea (Grado 3/4: poco común)
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración Muy común: fiebre (Grado 3/4: común),

Reportes post comercialización:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco común: hemólisis que podría estar relacionada con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia⁶.
- Trastornos del sistema inmune Común: reacciones alérgicas. Estos incluyen principalmente erupción cutánea y urticaria.

Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxis y / o shock anafiláctico con desenlace potencialmente fatal.

-Trastornos del sistema nervioso Poco común: convulsiones. Frecuencia no conocida: contracciones musculares involuntarias*. *Frecuencia estimada de estudio clínico de pivote.

Interacciones:

En humanos no hay estudios de metabolismo que estén llevando a cabo. Al ser rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones fármaco-fármaco.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20mg/kg/día.

Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa en 50mL de solución de cloruro sódico al 9mg/mL (0.9% p/v) durante 30min.

La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica).

La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Normas farmacológicas: 2.0.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 e información para prescribir versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 allegados mediante radicado No. 20191226604.

3.6.23. TISSEEL LYO

Expediente : 20002154
Radicado : 20191214728 / 20201212983
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Componente 1:

Polvo de Tisseel: Fibrinógeno (humano) 91,0 mg (72 – 110 mg contenido en 96-125 mg de proteína total)

Solución de Aprotinina: Aprotinina acetato (sintética) 3000 KIU/ml

[*1800 Kallidinogenase Inactivator Units (KIU) corresponden a 1 European Pharmacopoeia Unit (EPU)]

Componente 2:

Polvo de Trombina: Trombina humana 500 IU/mL

Solución de Cloruro de Calcio: Cloruro de calcio dihidrato 40 µmol/ml

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de sostén cuando las técnicas quirúrgicas estándar parecen ser insuficientes.

- Para mejorar la hemostasia.
- Como sellador de tejido, a fin de mejorar la curación de la herida o reforzar suturas en cirugía vascular, anastomosis gastrointestinales, neurocirugía e intervenciones quirúrgicas en que pueda haber contacto con líquido cefalorraquídeo o la duramadre (por ejemplo, cirugías ORL, oftálmica y vertebral).
- Como sellador de tejidos para mejorar la adherencia de tejidos separados (por ejemplo colgajos hísticos, injertos, injertos parciales de piel, injertos de malla).

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

Contraindicaciones:

La aplicación de Tisseel Lyo solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.

Tisseel Lyo no está indicado para el reemplazo de suturas de piel para cerrar heridas quirúrgicas.

Tisseel Lyo no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina según los criterios de la Disposición N° 6628/2007 de la ANMAT. Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para uso epilesional únicamente. No aplicar vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida. Debe tenerse precaución cuando se aplique el sellante utilizando gas presurizado.

- Cualquier aplicación de gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolismo gaseoso, ruptura del tejido o atrapamiento gaseoso con compresión, lo cual puede comprometer la vida.
- Tisseel Lyo no debe ser utilizado con el sistema Easy Spray /Spray Set en áreas corporales cerradas.
- Tisseel Lyo sólo debe rociarse sobre áreas visibles.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tisseel Lyo debe aplicarse como una fina capa. El exceso puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de sanado de la herida.

Se han registrado casos de embolia gaseosa con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL LYO. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores a las recomendadas y la una distancia cercana a la superficie del tejido. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual Tisseel Lyo no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique Tisseel Lyo con un dispositivo aspersor, la presión debe estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y se debe precaver al usuario sobre la aplicación de Tisseel Lyo con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL LYO. Ante la ausencia de otras indicaciones, se recomienda que la presión no exceda los 1.4 – 1.7 bars. Ante la ausencia de otras indicaciones, Tisseel Lyo no debe aplicarse a una distancia menor de 10 – 15 cm de la superficie del tejido. Se debe monitorear cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre Tisseel Lyo debido al riesgo de embolia gaseosa.

Antes de la administración de Tisseel Lyo se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.

Si se aplica Tisseel Lyo sobre áreas confinadas (por ejemplo: cerebro, médula espinal) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones compresivas.

Para asegurar la adecuada mezcla de los componentes del sellante y la trombina, las primeras gotas del producto de la cánula de aplicación deben ser desechadas y descartadas previas al uso.

Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad. La aplicación intravascular puede aumentar la probabilidad y severidad de reacciones agudas de hipersensibilidad en pacientes susceptibles.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con Tisseel Lyo (también fatales, incluyendo shock anafiláctico). Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, bradicardia, taquicardia, sibilancias, hipotensión, enrojecimiento, broncoespasmo, disnea, náusea, angioedema, prurito, eritema, parestesia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato y se deben aplicar las medidas estándar para el tratamiento del shock. El producto sobrante debe ser removido del sitio de aplicación.

Tisseel Lyo contiene aprotinina (sintética). En caso de aplicación local estricta, el riesgo de reacción anafiláctica está relacionado con la presencia de aprotinina. El riesgo parece ser mayor en los casos donde el paciente ya había sufrido una exposición previa, incluso si había sido bien tolerada. Es por ello que cualquier uso de aprotinina, o productos que contengan aprotinina debe ser registrado en la historia médica del paciente.

Como la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de Tisseel Lyo en pacientes alérgicos a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSEEL (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.

Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.

La inyección de Tisseel Lyo en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.

Tisseel Lyo solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.

El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo dermatitis de contacto).

Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y de los conglomerados de plasma en busca de determinados marcadores de infección y la ejecución de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción virales. Pese a ello, cuando se administran productos medicinales fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse por completo las enfermedades infecciosas producidas por la transmisión de agentes infectantes – incluso de naturaleza hasta ahora desconocida. Estas medidas se consideran efectivas respecto de virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Las medidas pueden ser de eficacia limitada contra algunos virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede tener serias consecuencias en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo anemia hemolítica). En interés de los pacientes se recomienda que cada vez que se administre Tisseel Lyo se documente el nombre y el número de lote del producto, de manera de poder vincular paciente y producto.

No deben utilizarse preparaciones que contengan celulosa oxidada junto con Tisseel Lyo.

Reacciones adversas:

En raros casos, en pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden inducir angioedema, quemazón y picazón en el sitio de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, dificultades respiratorias, eritema transitorio (“rubor facial”), urticaria generalizada, cefaleas, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones pueden progresar hasta la anafilaxia severa. Dichas reacciones pueden ser observadas especialmente si el preparado se aplica en forma repetida o si se lo administra a pacientes de los que se sabe que son hipersensibles a la aprotinina o a otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con Tisseel Lyo fue bien tolerado, la administración consecutiva de Tisseel Lyo o la administración sistémica de aprotinina pueden provocar reacciones anafilácticas severas.

En raros casos puede tener lugar la aparición de anticuerpos contra componentes del sellador de fibrina / hemostático.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inyección intravascular inadvertida puede dar por resultado eventos trombo- embólicos y coagulación intravascular diseminada. Por otra parte, existe el riesgo de una reacción anafiláctica.

Otras Reacciones

Otras reacciones adversas asociadas con productos sellantes/hemostáticos de fibrina incluyen: manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, irritación en el sitio de aplicación, incomodidad en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.

Otras reacciones adversas asociadas con la clase de hemostático sellador de fibrina incluyen embolia de aire o gas cuando se utilizan dispositivos con aire comprimido o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en aerosol a las presiones más altas que las recomendadas y en proximidad cercana a la superficie del tejido.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios interaccionales formales. De modo similar a productos o soluciones de trombina comparables, el producto puede desnaturalizarse luego del contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo soluciones antisépticas). Se tendrá cautela en remover dichas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis a aplicar y la frecuencia de la administración de Tisseel Lyo siempre están en función de los requerimientos clínicos del paciente.

La dosis a aplicar depende de diversas variables, entre ellas el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, la modalidad de aplicación que se intenta y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizada por el médico tratante. En estudios clínicos se administraron dosis de 4 a 20 ml. Para ciertos procedimientos (por ejemplo traumatismos hepáticos o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden requerirse volúmenes mayores.

La cantidad de producto a aplicar al comienzo del tratamiento debe ser adecuada a la estructura anatómica o el tamaño del área a tratar, y suficiente como para cubrir por entero el área proyectada de aplicación. De ser necesario, la aplicación puede repetirse. Sin embargo, se debe evitar la reaplicación de Tisseel Lyo sobre áreas donde pre-exista una capa de Tisseel Lyo polimerizado ya que Tisseel Lyo no se adhiere a la capa polimerizada.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de Tisseel Lyo de 2 ml (es decir, solución de Tisseel Lyo más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se aplica Tisseel Lyo mediante rociado, la misma cantidad será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes, dependiendo de la indicación específica y el caso individual.

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que, para evitar la formación de tejido de granulación en exceso y asegurar la absorción gradual del sellador de fibrina solidificado, se aplique una capa de Tisseel Lyo tan delgada como sea posible.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009555 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191214728

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, 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:

Componente 1:

Polvo de Tisseel: Fibrinógeno (humano) 91,0 mg (72 – 110 mg contenido en 96-125 mg de proteína total)

Solución de Aprotinina: Aprotinina acetato (sintética) 3000 KIU/ml

[*1800 Kallidinogenase Inactivator Units (KIU) corresponden a 1 European Pharmacopoeia Unit (EPU)]

Componente 2:

Polvo de Trombina: Trombina humana 500 IU/mL

Solución de Cloruro de Calcio: Cloruro de calcio dihidrato 40 µmol/ml

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de sostén cuando las técnicas quirúrgicas estándar parecen ser insuficientes.

- Para mejorar la hemostasia.
- Como sellador de tejido, a fin de mejorar la curación de la herida o reforzar suturas en cirugía vascular, anastomosis gastrointestinales, neurocirugía e intervenciones quirúrgicas en que pueda haber contacto con líquido cefalorraquídeo o la duramadre (por ejemplo, cirugías ORL, oftálmica y vertebral).

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Como sellador de tejidos para mejorar la adherencia de tejidos separados (por ejemplo colgajos hísticos, injertos, injertos parciales de piel, injertos de malla).

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

Contraindicaciones:

La aplicación de Tisseel Lyo solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.

Tisseel Lyo no está indicado para el reemplazo de suturas de piel para cerrar heridas quirúrgicas.

Tisseel Lyo no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina.

Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para uso epilesional únicamente. No aplicar vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida. Debe tenerse precaución cuando se aplique el sellante utilizando gas presurizado.

- Cualquier aplicación de gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolismo gaseoso, ruptura del tejido o atrapamiento gaseoso con compresión, lo cual puede comprometer la vida.

- Tisseel Lyo no debe ser utilizado con el sistema Easy Spray /Spray Set en áreas corporales cerradas.

- Tisseel Lyo sólo debe rociarse sobre áreas visibles.

- Tisseel Lyo debe aplicarse como una fina capa. El exceso puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de sanado de la herida.

Se han registrado casos de embolia gaseosa con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL LYO. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores a las recomendadas y la una distancia cercana a la superficie del tejido. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual Tisseel Lyo no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique Tisseel Lyo con un dispositivo aspersor, la presión debe estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y se debe precaver al usuario sobre la aplicación de Tisseel Lyo con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL LYO. Ante la ausencia de otras indicaciones, se recomienda que la presión no exceda los 1.4 – 1.7 bars. Ante la ausencia de otras indicaciones, Tisseel Lyo no debe aplicarse a una distancia menor de 10 – 15 cm de la superficie del tejido. Se debe monitorear cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre Tisseel Lyo debido al riesgo de embolia gaseosa.

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de la administración de Tisseel Lyo se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.

Si se aplica Tisseel Lyo sobre áreas confinadas (por ejemplo: cerebro, médula espinal) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones compresivas.

Para asegurar la adecuada mezcla de los componentes del sellante y la trombina, las primeras gotas del producto de la cánula de aplicación deben ser desechadas y descartadas previas al uso.

Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad. La aplicación intravascular puede aumentar la probabilidad y severidad de reacciones agudas de hipersensibilidad en pacientes susceptibles.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con Tisseel Lyo (también fatales, incluyendo shock anafiláctico). Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, bradicardia, taquicardia, sibilancias, hipotensión, enrojecimiento, broncoespasmo, disnea, náusea, angioedema, prurito, eritema, parestesia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato y se deben aplicar las medidas estándar para el tratamiento del shock. El producto sobrante debe ser removido del sitio de aplicación.

Tisseel Lyo contiene aprotinina (sintética). En caso de aplicación local estricta, el riesgo de reacción anafiláctica está relacionado con la presencia de aprotinina. El riesgo parece ser mayor en los casos donde el paciente ya había sufrido una exposición previa, incluso si había sido bien tolerada. Es por ello que cualquier uso de aprotinina, o productos que contengan aprotinina debe ser registrado en la historia médica del paciente.

Como la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de Tisseel Lyo en pacientes alérgicos a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSEEL (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.

Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.

La inyección de Tisseel Lyo en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.

Tisseel Lyo solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.

El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Acta No. 04 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y de los conglomerados de plasma en busca de determinados marcadores de infección y la ejecución de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción virales. Pese a ello, cuando se administran productos medicinales fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse por completo las enfermedades infecciosas producidas por la transmisión de agentes infectantes – incluso de naturaleza hasta ahora desconocida. Estas medidas se consideran efectivas respecto de virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Las medidas pueden ser de eficacia limitada contra algunos virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede tener serias consecuencias en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica). En interés de los pacientes se recomienda que cada vez que se administre Tisseel Lyo se documente el nombre y el número de lote del producto, de manera de poder vincular paciente y producto.

No deben utilizarse preparaciones que contengan celulosa oxidada junto con Tisseel Lyo.

Reacciones adversas:

En raros casos, en pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden inducir angioedema, quemazón y picazón en el sitio de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, dificultades respiratorias, eritema transitorio (“rubor facial”), urticaria generalizada, cefaleas, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones pueden progresar hasta la anafilaxia severa. Dichas reacciones pueden ser observadas especialmente si el preparado se aplica en forma repetida o si se lo administra a pacientes de los que se sabe que son hipersensibles a la aprotinina o a otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con Tisseel Lyo fue bien tolerado, la administración consecutiva de Tisseel Lyo o la administración sistémica de aprotinina pueden provocar reacciones anafilácticas severas.

En raros casos puede tener lugar la aparición de anticuerpos contra componentes del sellador de fibrina / hemostático.

La inyección intravascular inadvertida puede dar por resultado eventos tromboembólicos y coagulación intravascular diseminada. Por otra parte, existe el riesgo de una reacción anafiláctica.

Otras Reacciones

Otras reacciones adversas asociadas con productos sellantes/hemostáticos de fibrina incluyen: manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, irritación en el sitio de aplicación, incomodidad en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.

Otras reacciones adversas asociadas con la clase de hemostático sellador de fibrina incluyen embolia de aire o gas cuando se utilizan dispositivos con aire comprimido o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en aerosol a

Acta No. 04 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las presiones más altas que las recomendadas y en proximidad cercana a la superficie del tejido.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios interaccionales formales. De modo similar a productos o soluciones de trombina comparables, el producto puede desnaturalizarse luego del contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Se tendrá cautela en remover dichas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis a aplicar y la frecuencia de la administración de Tisseel Lyo siempre están en función de los requerimientos clínicos del paciente.

La dosis a aplicar depende de diversas variables, entre ellas el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, la modalidad de aplicación que se intenta y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizada por el médico tratante. En estudios clínicos se administraron dosis de 4 a 20 ml. Para ciertos procedimientos (por ejemplo, traumatismos hepáticos o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden requerirse volúmenes mayores.

La cantidad de producto a aplicar al comienzo del tratamiento debe ser adecuada a la estructura anatómica o el tamaño del área a tratar, y suficiente como para cubrir por entero el área proyectada de aplicación. De ser necesario, la aplicación puede repetirse. Sin embargo, se debe evitar la reaplicación de Tisseel Lyo sobre áreas donde pre-exista una capa de Tisseel Lyo polimerizado ya que Tisseel Lyo no se adhiere a la capa polimerizada.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de Tisseel Lyo de 2 ml (es decir, solución de Tisseel Lyo más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se aplica Tisseel Lyo mediante rociado, la misma cantidad será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes, dependiendo de la indicación específica y el caso individual.

Se recomienda que, para evitar la formación de tejido de granulación en exceso y asegurar la absorción gradual del sellador de fibrina solidificado, se aplique una capa de Tisseel Lyo tan delgada como sea posible.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgo-PGR versión 3 del producto TISSEEL LYO. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191214728

Siendo las 16:00 del día 26 de febrero de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GOMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB