

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 10 PRIMERA PARTE

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

24, 25, 26 y 27 DE ABRIL DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
    - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
    - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
    - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
    - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
    - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
  - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
  - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
  - 3.17. AUDIENCIAS

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González

Dr. Manuel José Martínez Orozco  
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
 Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos  
 Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

### Se aprueban las Actas:

Acta No. 08 de 2017  
 Acta No. 09 de 2017 Primera Parte  
 Acta No. 09 de 2017 Segunda Parte

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.1.1 TREMFYA

Expediente : 20123370  
 Radicado : 2017020265  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Janssen Cilag S.A  
 Fabricante : Cilag AG

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Psoriasis en placa  
 Adultos

Tremfya™ por administración subcutánea (SC) está indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas moderada a severa que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones: Ninguna.

Precauciones y Advertencias: Advertencias y precauciones

### Infecciones

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

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

### Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

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

### Inmunizaciones

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

### Reacciones adversas:

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

### Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis

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

### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al Tremfya™ se presentan en la Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas refleja el tratamiento con Tremfya™ 100 mg administrado por vía subcutánea en 823 sujetos con psoriasis en placa moderada a severa en el período de 16 semanas controlado con placebo de Voyage 1 y Voyage 2. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro de las clases de sistemas y órganos designadas en orden de frecuencia decreciente, usando la siguiente convención:  
 Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )  
 Comunes (frecuentes): ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ )  
 Poco frecuentes (infrecuentes): ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ )  
 Raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ )

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

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

### Gastroenteritis

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

### Reacciones en el sitio de la inyección

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

Interacciones: Interacciones con sustratos de CYP450

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

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

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

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (18 años o más)

Vía de Administración: Administración subcutánea (SC)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 8 de Noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 8 de Noviembre de 2016

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

## B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

### 3.1.1.2 XADAGO 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA XADAGO 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20123301  
Radicado : 2017019314  
Fecha : 15/02/2017  
Interesado : Zambon Colombia S.A  
Fabricante : Catalent Germany Schorndorf GmbH

Composición:

Cada Tableta recubierta con película contiene 50 mg de Safinamida  
Cada Tableta recubierta con película contiene 100 mg de Safinamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película

Indicaciones: Xadago está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento simultáneo con otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). Tratamiento simultáneo con petidina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Uso en pacientes con albinismo, degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave

Precauciones y Advertencias:

Advertencia general

En general, Xadago puede utilizarse con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a la menor dosis eficaz. Sin embargo, deben vigilarse los síntomas serotoninérgicos. En concreto, debe evitarse el uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Si el tratamiento simultáneo es necesario, estos medicamentos deben utilizarse en dosis bajas. Debe haber transcurrido un periodo de reposo farmacológico de los ISRS administrados previamente correspondiente a cinco semividas antes de empezar el tratamiento con Xadago.

Debe haber transcurrido un mínimo de 7 días entre la interrupción de Xadago y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la MAO o petidina

Insuficiencia hepática

Se debe iniciar con cautela el tratamiento con Xadago en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago.

Posibilidad de degeneración retiniana en pacientes con presencia o historial previo de trastorno retiniano

Xadago no debe administrarse a pacientes con un historial oftalmológico que pueda aumentar el riesgo potencial de efectos para la retina (por ejemplo, pacientes albinos,

antecedentes familiares de trastorno retiniano hereditario, retinitis pigmentaria, cualquier retinopatía activa o uveítis).

### Trastornos del control de impulsos (TCI)

Los trastornos del control de impulsos se pueden presentar en pacientes que están recibiendo tratamiento con agonistas dopaminérgicos y/o tratamientos dopaminérgicos. En algunos informes sobre TCI, se ha observado también con el uso de inhibidores de la MAO. El tratamiento con safinamida no se ha asociado a ningún incremento en la aparición de TCI.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los síntomas conductuales de los TCI que se han observado en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO, incluidos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo, y de compras y gastos compulsivos.

### Efectos secundarios dopaminérgicos

La safinamida como complemento de la levodopa puede potenciar los efectos secundarios de la levodopa y puede agudizar la disquinesia previa, lo cual puede hacer necesario una disminución de la levodopa. Este efecto no se observó cuando se utilizó la safinamida como complemento de agonistas de los receptores de la dopamina en los pacientes con EP en fase inicial.

Reacciones adversas: Se sabe que con el uso simultáneo de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO se producen reacciones adversas graves, como crisis hipertensivas (hipertensión arterial, síncope), síndrome maligno por neurolepticos (confusión, sudoración, hipertonía, hipertermia y aumento del nivel de creatina-cinasa), síndrome serotoninico (confusión, hipertensión, rigidez muscular, alucinaciones) e hipotensión. Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones farmacológicas con el uso simultáneo de medicamentos simpatomiméticos.

Trastornos del control de impulsos: la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras y los gastos compulsivos, la hiperfagia y comer compulsivamente pueden manifestarse en los pacientes a los que se les está administrando un tratamiento con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas al medicamento La discinesia fue la reacción adversa más frecuente notificada en los pacientes que recibieron tratamiento con safinamida junto con L-dopa sola o en combinación con otros tratamientos antiparkinsonianos. La discinesia se produjo en las fases tempranas del tratamiento. Se

notificó como “grave”, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en unos cuantos pacientes (1,5 % aproximadamente). No requirió la reducción de la dosis en ningún paciente.

**Interacciones:** Interacciones farmacodinámicas in vivo e in vitro  
 Inhibidores de la MAO y petidina Xadago no debe administrarse con otros inhibidores de la MAO (incluidos moclobemida), ya que puede producirse una inhibición no selectiva de la MAO que puede derivar en una crisis hipertensiva se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de petidina e inhibidores de la MAO. Dado que puede ser un efecto de clase, la administración simultánea de Xadago y petidina se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de inhibidores de la MAO y medicamentos simpatomiméticos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, la administración simultánea de Xadago con simpatomiméticos, como los presentes en descongestivos nasales y orales o medicamentos para el resfriado que contienen efedrina o pseudoefedrina debe realizarse con precaución.

#### Dextrometorfano

Se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, no se recomienda la administración simultánea de Xadago con dextrometorfano. Si el tratamiento simultáneo es necesario, debe utilizarse con precaución

#### Antidepresivos

Se debe evitar el uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Esta precaución se basa en la rara aparición de reacciones adversas graves (por ejemplo, síndrome serotoninico), que se han producido al utilizar ISRS y dextrometorfano con inhibidores de la MAO. Si el uso simultáneo de estos medicamentos es necesario, debe realizarse con la dosis mínima efectiva.

Antes de iniciar el tratamiento con Xadago, se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del ISRS.

Se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En vista de la actividad inhibidora reversible y selectiva de la MAO tipo B de safinamida, se pueden administrar antidepresivos, pero a las dosis mínimas necesarias.

#### Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no

detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

#### Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

#### Interacciones farmacocinéticas in vivo e in vitro

No se produjeron efectos en la depuración de safinamida en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron safinamida como complemento a la levodopa crónica o los agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de safinamida no modificó el perfil farmacocinético de la levodopa en combinación con otros medicamentos.

En un estudio de interacción farmacológica in vivo realizado con ketoconazol, no se indicó ningún efecto clínicamente significativo en los niveles de safinamida. Los estudios realizados en humanos de evaluación de interacción de la safinamida con sustratos de CYP1A2 y CYP3A4 (cafeína y midazolam), no indicaron ningún efecto clínicamente significativo en el perfil farmacocinético de safinamida. Esto concuerda con los resultados de las pruebas in vitro, en las que no se observó inhibición ni producción significativa del CYP. Se demostró que las enzimas del CYP juegan un papel poco importante en la biotransformación de la safinamida

Safinamida puede inhibir transitoriamente la BCPR in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacciones medicamentosas con diclofenaco en humanos, no se observaron interacciones significativas. Por lo tanto, no son necesarias precauciones cuando se administra safinamida con otros medicamentos sustratos de la BCPR (por ejemplo, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacino, metotrexato, topotecán, diclofenaco o gliburida).

La safinamida se elimina casi exclusivamente mediante el metabolismo, en su mayoría debido a amidasas de alta capacidad que aún no se han caracterizado. La safinamida se elimina sobre todo a través de la orina. En los microsomas hepáticos humanos (MHH), parece que el CYP3A4 cataliza el paso de N-desalquilación, ya que el ketoconazol inhibió

la depuración de safinamida en los MHH en un 90 %. En la actualidad no se conocen medicamentos comerciales que provoquen interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de la inhibición o la producción de enzimas de las amidasas.

Safinamida inhibe la OCT1 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes en vena porta. Así pues, se debe tener precaución cuando safinamida se administra de forma conjunta con medicamentos que son sustratos de la OCT1 y tienen una T máx similar a safinamida (2 horas) (p.e., metformina, aciclovir, ganciclovir) ya que, como consecuencia, la exposición a dichas sustancias puede verse incrementada.

El metabolito NW-1153 es un sustrato de OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Los medicamentos inhibidores de OAT3 administrados simultáneamente con safinamida pueden reducir la depuración de NW-1153 y, por tanto, aumentar la exposición sistémica. La exposición sistémica de NW 1153 es baja (1/10 de safinamida original). Es muy probable que este crecimiento no tenga relevancia clínica, dado que NW 1153, el primer producto de la vía metabólica, se transforma posteriormente en metabolitos secundarios y terciarios.

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento con Xadago debe iniciarse con 50 mg diarios. Esta dosis se puede incrementar a 100 mg/día en función de las necesidades clínicas del paciente.

Si se olvida de tomar una dosis, se debe tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual.

#### Personas de edad avanzada

No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Existe una experiencia limitada en la administración de safinamida en pacientes de más de 75 años.

#### Insuficiencia hepática

El uso de Xadago está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda la dosis más baja de 50 mg/día. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago

#### Insuficiencia renal

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la safinamida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de Administración: Vía oral.  
Xadago debe tomarse con agua.  
Xadago puede tomarse con o sin alimentos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1, Feb2015
- Información para prescribir versión 1 Sept2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos comparativos con otros medicamentos de actividad antiparkinsoniana que se adicionan a L-dopa que permita determinar mejor el perfil de beneficio riesgo del producto cuando se adiciona a los tratamientos con L-DOPA.

### 3.1.1.3 ACOTIAMIDA 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 200113315  
Radicado : 2016110197 / 2017007489  
Fecha : 24/01/2017  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de acotiamida de liberación inmediata.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Llenura posprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana en pacientes con dispepsia funcional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la acotiamida o a cualquier excipiente de la tableta. No se ha demostrado su seguridad en menores de 18 años. Debe administrarse con precaución en pacientes ancianos, con función hepática o renal disminuida. En mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, no se ha establecido la seguridad de acotiamida.

#### Precauciones y Advertencias:

- \* Insuficiencia hepática y/o renal: La dosis inicial no debe exceder 100 mg tres veces al día.
- \* Uso en pediatría: La seguridad del medicamento en población pediátrica no ha sido establecida.
- \* Uso en ancianos: Los pacientes ancianos pueden tener disminución de la función renal o hepática, por lo que se recomienda tener precaución cuando se emplee Acotiamida en este grupo etario. En tales casos puede ser suficiente una dosis de 100 mg tres veces al día.
- \* Uso durante el embarazo y lactancia: El uso de Acotiamida durante el embarazo, o en mujeres con posibilidad de embarazo, puede ser justificable solo si el beneficio terapéutico esperado supera los potenciales riesgos para el feto. Como sucede con la mayoría de medicamentos se desaconseja la administración de Acotiamida durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Acotiamida debe ser evitado durante la lactancia; si la administración es necesaria, debería suspenderse la lactancia por el tiempo que dure el tratamiento.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción cutánea y urticaria.

#### Interacciones:

La acotiamida acelera el vaciamiento gástrico, por lo que puede modificar la velocidad de absorción de algunos medicamentos. Debe tenerse en cuenta que el uso de anticolinérgicos; al tener un efecto antagonista, disminuye la acción de la acotiamida.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Acotiamida es 100mg tres veces al día antes de una comida.

Grupo Etario: Hombres y mujeres, mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015171, emitido mediante Acta No.

24 de 2016, numeral 3.1.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no respondió satisfactoriamente al concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto puesto la información allegada es insuficiente y se requieren de estudios clínicos con metodologías adecuadas que permitan confirmar mas allá de toda duda razonable la real utilidad del producto para la indicación solicitada.

#### 3.1.1.4 MAGNEROT

Expediente : 20123418  
 Radicado : 2017021007  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Innofar S.A  
 Fabricante : Mauermann Arzneimittel KG

Composición: Cada tableta contiene 500mg de orotato de magnesio dihidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicado en la prevención y tratamiento de la deficiencia de magnesio, si esta no puede ser resuelta por medio de la dieta.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al orotato de magnesio o a alguno de los componentes.

En caso de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), miastenia gravis y con bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV).

Precauciones y Advertencias: Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal, anuria, exsicocosis y anomalías de la conducción auriculoventricular. En estos casos hay que comprobar las condiciones actuales de electrolito y agua y el electrocardiograma (ECG).

No existen parámetros clínico-químicos disponibles, que demuestren inequívocamente la deficiencia de magnesio. Las concentraciones de suero-magnesio bajo el nivel normal ocurrieron generalmente solamente en caso de deficiencia seria del magnesio. No puede excluir la posibilidad de una deficiencia de magnesio leve o moderada, debido a la

concentración plasmática de magnesio y la correlación intracelular no es necesaria. Para establecer el diagnóstico de deficiencia de magnesio se tienen en cuenta los síntomas clínicos.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: En la evaluación de los efectos secundarios, se usan las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$
Raros	$\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$
Muy raros	$< 1 / 10.000$
Desconocida	no se pueden calcular las frecuencias sobre la base de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad (urticaria, exantema)

Desórdenes gastrointestinales:

Muy raros: heces blandas, diarrea (especialmente en dosis altas)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Reacciones alérgicas en la piel

Interacciones: Magnerot® no debe tomarse al mismo tiempo que las tetraciclinas, fluoruro de hierro o fluoruro de sodio, ya que pueden ocasionar interferencia mutua en la absorción enteral.

Los medicamentos concomitantes antes mencionados se deben tomar después de un intervalo de aproximadamente 2 - 3 horas

Dosificación y Grupo Etario: Adultos

Tomar 2 tabletas tres veces al día durante una semana con el fin de restablecer la reserva (equivalente a 196.8 mg, 8.1 mMol ó 16.2 mVal de magnesio). Posteriormente para mantenimiento, se recomienda tomar de 2 a 3 tabletas al día (98.4 mg o 4.05 mMol o 8.1 mVal de magnesio)

Vía de Administración: Magnerot® se administra por vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que justifique el uso de este producto en la indicación solicitada, por cuanto lo allegado se refiere a información para una indicación diferente a la propuesta. Adicionalmente, la Sala encuentra que Orotato de Magnesio dihidrato esta relacionado con la aparición de tumores.

**3.1.1.5. LATUDA 20 mg  
LATUDA 40 mg  
LATUDA 80 mg**

Expediente : 20122576  
Radicado : 2017011349  
Fecha : 31/01/2017  
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de clorhidrato de lurasidona  
Cada tableta contiene 40 mg de clorhidrato de lurasidona  
Cada tableta contiene 80 mg de clorhidrato de lurasidona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Latuda® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Latuda® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar), como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o cualquiera de los componentes de la formulación.

Contraindicada con el uso concomitante de:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).

- Inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina)

Advertencias y precauciones: Antes de tomar Latuda®, se debe informar al médico si el paciente o su familia tiene o ha tenido:

- Psicosis relacionada con la demencia (especialmente en los adultos mayores);
- Síndrome neuroléptico maligno, (reacción a algún medicamento con el aumento repentino de la temperatura corporal, presión arterial extremadamente alta y convulsiones severas);
- Discinesia tardía (reacción a algún medicamento que causa movimientos anormales de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la cara (boca, lengua, mejillas o la mandíbula) que también puede afectar brazos y piernas);
- Enfermedad de la sangre con un número reducido de leucocitos (por ejemplo, leucopenia y neutropenia);
- Comportamiento o pensamientos suicidas;
- Diabetes o elevación de azúcar en la sangre;
- Altos niveles de prolactina;
- Altos niveles de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL, o bajos niveles de colesterol HDL;
- Valores de presión arterial extremadamente bajas que ocurren después de que uno se quede de pie durante un largo período o cuando uno se levanta después de estar sentado o acostado;
- Condiciones que podrían predisponer al paciente a la hipotensión, tales como problemas cardíacos (p. ej., insuficiencia cardíaca, historial de infarto de miocardio, isquemia, historial de problemas de ritmo cardíaco con anomalías de conducción (arritmia o condición conocida como prolongación de intervalo QT), problemas vasculares cerebrales (p. ej., ACV), deshidratación, hipovolemia (reducción del volumen de la sangre) y el tratamiento con medicamentos antihipertensivos;
- Crises convulsivos;
- Problemas de hígado o riñón;
- Cualesquiera otras condiciones médicas.

Latuda® no es recomendado para uso durante el embarazo o la lactancia. No se sabe si Latuda® pasa a la leche materna. Sin embargo, si es necesario tomar Latuda® durante el embarazo o la lactancia, la paciente y su médico deben discutir los beneficios y riesgos de tomarlo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las orientaciones de un médico

Reacciones adversas:

Reacciones observadas durante los estudios de lurasidona en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar:

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): acatisia, dolor de cabeza, insomnio, náusea, parkinsonismo y somnolencia.

Frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $<10\%$ ): agitación, ansiedad, dolor de espalda, prolactina elevada, CPK elevada, disminución de apetito, diarrea, mareos, distonia, dispepsia, sarpullido (RASH), inquietud, salivación excesiva, vómitos y aumento de peso.

Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $<1\%$ ): sueños anormales, dolor abdominal, amenorrea, anemia, bloqueo AV de primer grado, triglicéridos elevados, bradicardia, disartria, disuria, dismenorrea, disfunción eréctil, gastritis, aumento de la sensibilidad, pánico, prurito, hipotensión ortostática, trastornos del sueño, ideación suicida\*, síncope, taquicardia, discinesia tardía, urticaria y vértigo.

\*Ideación suicida puede incluir términos conceptualmente similares tales como intento de suicidio, depresión suicida y comportamiento suicida.

Raras ( $\geq 0,01\%$  y  $<0,1\%$ ): angina pectoris, angioedema, visión borrosa, dolor en el pecho, accidente cerebrovascular, ginecomastia, disfagia, galactorrea, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, muerte súbita.

No conocida: hipersensibilidad.

Experiencia post-comercialización: hipersensibilidad. La hipersensibilidad puede incluir síntomas tales como hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, urticaria y síntomas de angioedema

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o iniciará cualquier otro medicamento (con o sin fórmula médica), suplementos Fitoterapéuticos y / o vitaminas. Esto es especialmente importante si está tomando:

- Cualquier medicamento que actúe en el cerebro, ya que los efectos de esta droga pueden ser negativamente aditivos con los efectos de Latuda® en su cerebro;
- Medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que este fármaco también puede reducir la presión arterial;
- medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa) ya que este fármaco puede reducir sus efectos;
- medicamentos que contienen derivados de alcaloides del ergot (utilizados para tratar la migraña) y otros fármacos que incluyen la terfenadina y el astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos), pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), quinidina (utilizado para tratar afecciones cardíacas), bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de este medicamento durante el tratamiento con Latuda®.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de lurasidona en la sangre:

- Atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir (para tratar la infección por VIH);
- Diltiazem (para tratar presión arterial elevada);
- Ciprofloxacina, eritromicina (para tratar infecciones);
- Fluconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- Verapamilo (para tratar presión arterial elevada o dolor en el pecho);
- Imatinibe (para tratar el cáncer en los tejidos que forman la sangre).

Los siguientes medicamentos pueden reducir el nivel de lurasidona en la sangre:

- Efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH);
- Modafinilo (para el tratamiento de la somnolencia);
- Bosentana (para tratar la presión arterial elevada o úlceras en los dedos).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de Latuda®.

Durante el uso de Latuda®, se debe evitar:

- Pomelo (fruta o zumo), ya que esta fruta puede afectar a la cantidad de Latuda® en la sangre.
- Conducir, operar maquinaria o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo Latuda® le afecta. Latuda® puede causar sueño

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Latuda® debe ser tomado exactamente de la manera orientada por el profesional de la salud. No cambie la dosis por su cuenta.

Latuda® debe ser tomada por vía oral con alimentos (por lo menos 350 calorías).

Tragar la (s) tableta (s) entera (s) con agua. Se debe tomar el medicamento regularmente todos los días a la misma hora del día, para que sea más fácil de recordarse. Se debe tomar este medicamento con alimentos o después de alimentarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y

**Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.**

### 3.1.1.6. ORPHACOL

Expediente : 20121686  
 Radicado : 2016188803  
 Fecha : 28/12/2016  
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Cápsula contiene 50mg de Ácido Cólico  
 Cada Cápsula contiene 250mg de Ácido Cólico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante de fenobarbital con ácido cólico.

Advertencias y precauciones: El tratamiento con ácido cólico debe interrumpirse si la función hepatocelular, medida por el tiempo de protrombina, no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. Se debe observar una reducción concomitante de la cifra total de ácidos biliares en orina. Ahora bien, el tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar como se describe arriba, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: A continuación se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos gastrointestinales: Diarrea
- Trastornos hepato biliares: Elevación de las transaminasas, Cálculos biliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina.

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

#### Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos

Interacciones: El fenobarbital antagoniza el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa o deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa tratados con ácido cólico. En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición del colesterol  $7\alpha$ -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene

que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

La dosis tiene que ajustarse para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina.

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos bajo Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188803
- Resumen de Características del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 2016188803

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.1.7. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672  
 Radicado : 2016076844 / 2017003581  
 Fecha : 13/01/2017  
 Interesado : Novamed S.A  
 Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene de tianeptina 12.5 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Zinosal está indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes.
- Administración simultánea con IMAO no selectivos

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:

La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos.

Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto.

Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

- Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento.
- Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención.
- En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria.
- Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un periodo de 7 a 14 días.
- No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis.
- Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía.
- No deben superarse las dosis recomendadas

En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis.

Reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina. Se clasifican atendiendo a su frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $\geq 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento. Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepáticas	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento.

En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

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

**Interacciones:**

**Combinaciones no recomendadas:**

El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO.

- Depresores del SNC: Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC
- Alcohol: No es aconsejable la combinación con alcohol.

**Mianserina:** debido al efecto antagonista observado en modelos animales.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos:**

La dosis normal es de 3 comprimidos recubiertos con película al día (12, 5 mg de tianeptina sódica), uno por la mañana, uno al mediodía y uno por la noche.

Los comprimidos deben tomarse antes de las comidas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un poco de agua.

**Uso en pacientes mayores de 70 años:**

La dosis en los pacientes mayores de 70 años deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

**Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años):**

Zinosal no debe administrarse normalmente a niños y adolescentes.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

La dosis en los pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis.

**Duración del tratamiento:**

- Pueden pasar varias semanas antes de que empiece a sentirse mejor. Por tanto, deberá seguir tomando Zinosal aunque tarde algún tiempo en notar una mejoría de su estado.
- No modifique la dosis de su medicamento sin hablar antes con su médico.
- Siga tomando los comprimidos durante el tiempo que le recomiende su médico. Si interrumpe el tratamiento demasiado pronto, podrían reaparecer los síntomas. Se recomienda mantener el tratamiento durante un mínimo de 6 meses después de que se sienta bien de nuevo.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015098 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO

#### 3.1.2.1 ACETAMINOFÉN 500 mg TABLETA

Expediente : 20123433  
Radicado : 2017021129  
Fecha : 17/02/2017  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofen (Paracetamol)

Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubrir. Que no modifiquen liberación del fármaco.

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Advertencias y precauciones: Se recomienda precaución en la administración de paracetamol (acetaminofén) a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Los riesgos de sobredosis son mayores en aquellos con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

No consuma más medicamento del indicado en la etiqueta. Si no nota mejoría, consulte con su médico.

Contiene Paracetamol (acetaminofén).

No consuma nada que contenga paracetamol (acetaminofén) mientras esté tomando este medicamento.

Consulte con su médico de inmediato si usted toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien, debido a que el consumo excesivo de paracetamol (acetaminofén) puede causar daño grave al hígado a largo plazo.

Los pacientes deben ser advertidos de que el paracetamol (acetaminofén) puede causar reacciones cutáneas graves. Si se produce una reacción de la piel como enrojecimiento de la piel, ampollas o erupción, deben dejar de usar y buscar asistencia médica de inmediato.

Reacciones adversas: Los efectos adversos del paracetamol son raros. Se han reportado casos muy raros de reacciones cutáneas graves. Se han reportado discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopénica púrpura, metahemoglobinemia y agranulocitosis, pero no necesariamente causalidad relacionada con el paracetamol (acetaminofén).

Interacciones: Colestiramina: La velocidad de absorción del paracetamol (acetaminofén) se reduce por la colestiramina. Por lo tanto, la colestiramina no debe tomarse durante una hora posterior al uso del paracetamol (acetaminofén) si se requiere una analgesia máxima.

Metoclopramida y Domperidona: La absorción de paracetamol se incrementa mediante metoclopramida y domperidona. Sin embargo, no es necesario evitar el uso concurrente. Warfarina: El efecto anticoagulante de la warfarina y otros cumarínicos puede ser potenciado por el uso regular prolongado de paracetamol con un mayor riesgo de sangrado;

Las dosis ocasionales no tienen efecto significativo.

Cloranfenicol: Aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario: Dosis:

Adultos, personas de la tercera edad y personas mayores de 16 años. 1 tableta cada 4 horas a un máximo de 6 tabletas en 24 horas.

Adolescentes de 12 a 15 años de edad: 1 tableta cada 6 horas hasta un máximo de 4 tabletas en 24 horas.

Condición de venta: Venta Libre.

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

- Evaluación Farmacológica
- Inserto versión Febrero 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta contiene 500 mg de acetaminofen (Paracetamol)

**Forma farmacéutica:** Tabletadas con o sin recubrir. Que no modifiquen liberación del fármaco.

**Indicaciones:** Analgésico, Antipirético

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

**Advertencias y precauciones:** Se recomienda precaución en la administración de paracetamol (acetaminofén) a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Los riesgos de sobredosis son mayores en aquellos con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

**No consuma más medicamento del indicado en la etiqueta. Si no nota mejoría, consulte con su médico.**

**Contiene Paracetamol (acetaminofén).**

**No consuma nada que contenga paracetamol (acetaminofén) mientras esté tomando este medicamento.**

**Consulte con su médico de inmediato si usted toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien, debido a que el consumo excesivo de paracetamol (acetaminofén) puede causar daño grave al hígado a largo plazo.**

**Los pacientes deben ser advertidos de que el paracetamol (acetaminofén) puede causar reacciones cutáneas graves. Si se produce una reacción de la piel como enrojecimiento de la piel, ampollas o erupción, deben dejar de usar y buscar asistencia médica de inmediato.**

**Reacciones adversas: Los efectos adversos del paracetamol son raros. Se han reportado casos muy raros de reacciones cutáneas graves. Se han reportado discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopénica púrpura, metahemoglobinemia y agranulocitosis, pero no necesariamente causalidad relacionada con el paracetamol (acetaminofén).**

**Interacciones: Colestiramina: La velocidad de absorción del paracetamol (acetaminofén) se reduce por la colestiramina. Por lo tanto, la colestiramina no debe tomarse durante una hora posterior al uso del paracetamol (acetaminofén) si se requiere una analgesia máxima.**

**Metoclopramida y Domperidona: La absorción de paracetamol se incrementa mediante metoclopramida y domperidona. Sin embargo, no es necesario evitar el uso concurrente.**

**Warfarina: El efecto anticoagulante de la warfarina y otros cumarínicos puede ser potenciado por el uso regular prolongado de paracetamol con un mayor riesgo de sangrado;**

**Las dosis ocasionales no tienen efecto significativo.**

**Cloranfenicol: Aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol**

**Vía de administración: Oral.**

**Dosificación y grupo etario: Dosis:**

**Adultos, personas de la tercera edad y personas mayores de 16 años. 1 tableta cada 4 horas a un máximo de 6 tabletas en 24 horas.**

**Adolescentes de 12 a 15 años de edad: 1 tableta cada 6 horas hasta un máximo de 4 tabletas en 24 horas.**

**Condición de venta: Venta Libre.**

**Norma Farmacologica: 19.4.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Febrero 2017 para el producto de la referencia.**

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

### 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

#### 3.1.3.1 INTRATECT® X 100 mL

Expediente : 19972378  
 Radicado : 2017010518  
 Fecha : 30/01/2017  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
 Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición: 1 mL de solución contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal de la cual Inmunoglobulina G es por lo menos 96%

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de sustitución en:

- a) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: – Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas – Inmunodeficiencia común variable – Inmunodeficiencia combinada grave – Síndrome de Wiskott Aldrich.
- b) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes
- c) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Immunomodulación

- a) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas
- b) Síndrome de Guillain Barré
- c) Enfermedad de Kawasaki

Trasplante alogénico de médula ósea

Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM.

Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad

Advertencias y precauciones: En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “dosis y método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de

forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

### Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

### Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas

#### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente.

De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal. Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVIg. Incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

## Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Vía de administración: Intratect® es un producto destinado a la infusión intravenosa. Durante la infusión la velocidad inicial no debe ser superior a 1,4 ml/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse lentamente hasta un máximo de 1,9 ml/kg/h para el resto de la infusión.

## Dosificación y grupo etario: Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación. En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

### Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipo gamma globulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/l.

#### Púrpura trombocitopénica idiopática

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 ml (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes
- 8 ml (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

#### Síndrome de Guillain Barré

8 ml (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

#### Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 ml (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 ml (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

#### Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 ml (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 ml (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

#### Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

#### Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg  A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0,5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg  Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos  Durante 1 – 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos.  Cada 2 a 4 semanas o 2

	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	g/kg cada 4 a 8 semanas.
Inmunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días
	o 0.4 g/kg/d	por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/d	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg	En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico
	o 2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico

### Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 01/2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos 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:** 1 mL de solución contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal de la cual Inmunoglobulina G es por lo menos 96%

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

**Indicaciones:** Terapia de sustitución en:

- a) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: – Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas – Inmunodeficiencia común variable – Inmunodeficiencia combinada grave – Síndrome de Wiskott Aldrich.
- b) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes
- c) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

**Inmunomodulación**

- a) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas
- b) Síndrome de Guillain Barré
- c) Enfermedad de Kawasaki

**Trasplante alogénico de médula ósea**

**Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM.**

**Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).**

**Contraindicaciones:** El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

**Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.**

**Embarazo**

**Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.**

**El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.**

### **Lactancia**

**Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.**

### **Fertilidad**

**La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad**

**Advertencias y precauciones:** En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

**Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “dosis y método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.**

**Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente**

- **En caso de alta tasa de infusión**
- **En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:**
  - **No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),**
  - **Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIG alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.**

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- **Edad avanzada,**
- **Hipertensión,**
- **Diabetes mellitus y**
- **Una historia de enfermedad vascular o episodios tromboticos,**
- **Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,**
- **Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,**
- **Pacientes con hipovolemia severa,**
- **Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.**

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- **Insuficiencia renal preexistente,**
- **Diabetes mellitus,**
- **Hipovolemia,**
- **Sobrepeso,**
- **Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o**
- **Edad superior a 65 años.**

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

### Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

### Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas

### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente.

De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal. Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVIg.

Incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes

fueron tratados con Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

#### Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Vía de administración: Intratect® es un producto destinado a la infusión intravenosa.

Durante la infusión la velocidad inicial no debe ser superior a 1,4 ml/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse lentamente hasta un máximo de 1,9 ml/kg/h para el resto de la infusión.

### Dosificación y grupo etario: Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación.

En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

#### Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipo gamma globulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/l.

#### Púrpura trombocitopénica idiopática

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 ml (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes
- 8 ml (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

#### Síndrome de Guillain Barré

8 ml (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

#### Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 ml (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 ml (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

#### Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 ml (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 ml (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

#### Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

#### Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
------------	-------	------------------------------

Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg  A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0,5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg  Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos  Durante 1 – 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos.

	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.
Inmunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg  o 0.4 g/kg/d	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días  por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/d	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg o  2 g/kg	En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico  En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico

### Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01/2017 para el producto de la referencia.

### 3.1.3.2 INTRATECT® X 50 mL

Expediente : 19972381  
 Radicado : 2017009089  
 Fecha : 26/01/2017  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
 Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal De la cual Inmunoglobulina G es por lo menos 96%

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de sustitución en:

- a) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: – Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas – Inmunodeficiencia común variable – Inmunodeficiencia combinada grave – Síndrome de Wiskott Aldrich.
- b) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes
- c) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

- a) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas
- b) Síndrome de Guillain Barré
- c) Enfermedad de Kawasaki

Trasplante alogénico de médula ósea

Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM.

Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad

**Advertencias y precauciones:** En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “dosis y método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa,

deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

#### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

#### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios tromboticos,
- Pacientes con trastornos tromboticos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

#### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente.

De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal. Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVIg. Incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes. Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Vía de administración: Intratect® es un producto destinado a la infusión intravenosa. Durante la infusión la velocidad inicial no debe ser superior a 1,4 ml/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse lentamente hasta un máximo de 1,9 ml/kg/h para el resto de la infusión

Dosificación y grupo etario: Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación.

En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

### Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipo gamma globulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/l.

### Púrpura trombocitopénica idiopática

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 ml (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes
- 8 ml (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

### Síndrome de Guillain Barré

8 ml (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

### Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 ml (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 ml (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

#### Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 ml (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 ml (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

#### Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

#### Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg  A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l

SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0,5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg	Divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Durante 1 – 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos.
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.
Inmunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días
	o 0.4 g/kg/d	por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré Enfermedad de Kawasaki	0.4 g/kg/d	por 5 días
	1.6 - 2 g/kg o	En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con

	2 g/kg	<p>ácido acetilsalicílico</p> <p>En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico</p>
--	--------	--

### Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 01.2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 50 mg de Inmunoglobulina humana normal De la cual Inmunoglobulina G es por lo menos 96%

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

**Indicaciones:** Terapia de sustitución en:

- a) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: – Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas – Inmunodeficiencia común variable – Inmunodeficiencia combinada grave – Síndrome de Wiskott Aldrich.
- b) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes
- c) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

### Immunomodulación

- a) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas
- b) Síndrome de Guillain Barré
- c) Enfermedad de Kawasaki

### Trasplante alogénico de médula ósea

### Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM.

Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

**Contraindicaciones:** El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

### Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad

**Advertencias y precauciones:** En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia

primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “dosis y método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

## Hipersensibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 10 de 2017 SEMPB Primera Parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anormalidad de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

### Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con

inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

### Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente.

De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal. Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVIg.

Incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/l): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

#### Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Vía de administración: Intratect® es un producto destinado a la infusión intravenosa.

Durante la infusión la velocidad inicial no debe ser superior a 1,4 ml/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse lentamente hasta un máximo de 1,9 ml/kg/h para el resto de la infusión

#### Dosificación y grupo etario: Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación.

En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

#### Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipo gamma globulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipo gamma globulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/l.

#### Púrpura trombocitopénica idiopática

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 ml (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes
- 8 ml (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

#### Síndrome de Guillain Barré

8 ml (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

#### Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 ml (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 ml (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

### Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 ml (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 ml (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

### Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD) es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

### Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente: Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg  A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas

Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0,5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg  Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos  Durante 1 – 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg  Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	durante 2-5 días consecutivos.  Cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.
Inmunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg  o 0.4 g/kg/d	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días  por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré Enfermedad de Kawasaki	0.4 g/kg/d  1.6 - 2 g/kg o	por 5 días  En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico



	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
--	--------	---

### Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01.2017 para el producto de la referencia.

### 3.1.3.3 CYLATRON® 200 µg CYLATRON® 300 µg

Expediente : 20039874  
 Radicado : 2017010543  
 Fecha : 30/01/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Schering Plough (Brinny) Company.

#### Composición:

Cada vial contiene 200mg de Peginterferon Alfa-2b  
 Cada vial contiene 300mg de Peginterferon Alfa-2b

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones: Cylatron® está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio III microscópico con compromiso ganglionar no palpable.

Contraindicaciones: Cylatron® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier Interferón o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 50 mL/min)

Advertencias y precauciones: Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves: Si el tratamiento con Cylatron® se considera necesario, en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debería iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

El tratamiento con interferones puede estar asociado con síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en pacientes con trastornos co-existentpsiquiátricos y trastornos por uso de sustancias. Si el tratamiento con interferones se considera necesario en pacientes con historia previa o la existencia de un proceso psiquiátrico o con trastornos por uso de sustancias, a fin de alcanzar la adhesión satisfactoria al tratamiento con interferones, el manejo adecuado de los síntomas psiquiátricos y el consumo de sustancias requiere de estrategias individualizadas de detección y monitoreo frecuente de los síntomas psiquiátricos. La intervención temprana para la re-aparición o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y el consumo de sustancias es recomendable.

Si se observan efectos neuropsiquiátricos severos, particularmente depresión, la terapia con Cylatron® debería ser interrumpida. Efectos severos sobre el Sistema nervioso central (SNC), particularmente depresión, ideación homicida, han sido observados en pacientes tratados con Cylatron® e ideación suicida, suicidio o intento de suicidio han sido observados, en algunos pacientes con hepatitis durante la terapia con Cylatron®.

Otros efectos sobre el SNC incluyendo comportamiento agresivo, algunas veces dirigido a otros, psicosis incluyendo alucinaciones, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados. Estos eventos adversos han ocurrido en pacientes adultos tratados con las dosis recomendadas así como en pacientes tratados con dosis más altas de interferón alfa. Estupor significativo y coma, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con las dosis más altas de interferón alfa. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas. Muy raramente se han observado convulsiones con dosis altas de interferón alfa.

Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y durante el período de seguimiento de 6 meses. Si dichos síntomas aparecen, el potencial de agravamiento de estos efectos indeseables debe ser tenido en cuenta por el médico prescriptor. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o la ideación suicida u homicida o el comportamiento agresivo hacia otros se identifican, se recomienda suspender el tratamiento con Cylatron®, y hacer seguimiento al paciente para intervención psiquiátrica según sea apropiado.

**Sistema Cardiovascular:** Al igual que con Interferón alfa, los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio y/o arritmias previas o actuales, que reciben terapia con Cylatron® requieren un monitoreo muy de cerca. Se recomienda practicar a los pacientes que tienen anomalías cardíacas preexistentes, un electrocardiograma antes y durante el curso del tratamiento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional pero pueden requerir la suspensión de la terapia con Cylatron®. La cardiomiopatía, que puede ser reversible tras la discontinuación de la terapia de interferón alfa, ha sido reportada raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

**Hipersensibilidad aguda:** Reacciones de hipersensibilidad aguda (p. Ej. urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis) han sido observadas, en raras oportunidades, durante la terapia con Interferón alfa-2b. Si se desarrolla tal reacción durante el tratamiento con Cylatron®, se debe suspender el tratamiento e instituir inmediatamente terapia médica apropiada. Las erupciones cutáneas (rash) transitorias no requieren suspender el tratamiento.

**Falla hepática:** Peginterferón alfa-2b aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Monitorear la función hepática con la bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8 y 12 semanas después del inicio de la terapia con Cylatron®, y luego cada 6 meses durante la recepción de Cylatron®. Interrumpir permanentemente Cylatron® si hay evidencia de descompensación hepática o lesión hepática severa (grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh > 6 [clases B y C]).

**Rechazo de trasplante de hígado/riñón:** La seguridad y eficacia de Cylatron® en receptores de trasplantes de hígado u otros órganos no han sido estudiados. Los datos preliminares indican que la terapia de interferón alfa, para el tratamiento de la hepatitis C, puede estar asociada con una mayor tasa de rechazo del injerto renal. También se ha informado rechazo del injerto hepático pero no ha sido establecida una asociación causal con la terapia con interferón alfa.

**Fiebre:** Aunque la fiebre se puede asociar con síndrome gripal ("Flu-Like") informado frecuentemente durante la terapia con Interferón, se deben descartar otras causas de fiebre persistente.

**Cambios Pulmonares:** Se han observado rara vez infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía que ocasionalmente resultaron en fatalidad en pacientes tratados con Interferón alfa. A cualquier paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea o cualquier otro síntoma respiratorio debe tomársele una radiografía de tórax. Si la radiografía muestra infiltrados pulmonares, o si hay evidencia de alteración de la función pulmonar, el paciente debe ser monitorizado de cerca. Si es apropiado, se debe discontinuar la inyección de

Cylatron®. La suspensión pronta de la terapia y el tratamiento con corticoesteroides aparentemente se asocia con la resolución de los eventos adversos pulmonares.

**Cambios oculares:** Alteraciones oftalmológicas, incluyendo hemorragias a nivel de la retina, exudados algodonosos y obstrucción de arteria o vena retinianas, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, y desprendimiento de retina seroso han sido informados en raros casos después del tratamiento con Interferón alfa (ver 7. Eventos Adversos). Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera síntomas oculares, incluyendo disminución o pérdida de la agudeza visual o del campo visual debe ser sometido rápidamente a un examen oftalmológico completo. Como estos eventos oculares pueden ocurrir en conjunto con otros estados de enfermedad, se recomiendan exámenes visuales periódicos durante la terapia con Cylatron® en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatía, tales como diabetes mellitus o hipertensión. Se debería considerar la suspensión de Cylatron® en caso de que cualquier desorden oftalmológico aparezca nuevamente o haya un empeoramiento de un desorden oftalmológico previo.

**Endocrinopatías:** El peginterferón alfa-2b puede causar la nueva aparición o empeoramiento de hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus. En el estudio clínico, el 1% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo, la incidencia global de los trastornos endocrinos fue del 2% en los pacientes tratados con Cylatron® en comparación con <1% de los pacientes en el grupo de observación.

Obtener los niveles de TSH dentro de las 4 semanas antes del inicio de Cylatron®, a los 3 y 6 meses después de la iniciación, luego cada 6 meses después de esto, mientras esté recibiendo Cylatron®. Interrumpir permanentemente Cylatron® en los pacientes que desarrollan hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes mellitus, que no pueden ser manejados eficazmente.

**Exámenes de laboratorio:** Examen hematológico estándar, química sanguínea y exámenes de función tiroidea se recomiendan en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Cylatron®. Los valores basales aceptables y que pueden ser considerados como guía previo al inicio de CYLATRON®, son:

- Plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Conteo de neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .
- Nivel de hormona estimulante del tiroides (TSH) debe estar dentro de los límites normales.

Deben ser considerados valores adicionales antes del inicio:

ALT/AST < 2 veces el límite superior normal (LSN)

Deben ser realizadas evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 8 de tratamiento, y posteriormente periódicamente (como cada 6 meses) si es clínicamente apropiado

## Reacciones adversas: Experiencia de estudios clínicos

### Adultos

La seguridad de Cylatron® se evaluó en 608 pacientes con melanoma en estadio III que fueron tratados durante un máximo de 5 años en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado con un grupo control de observación.

En el estudio de melanoma, los pacientes se mantuvieron en tratamiento en una ECOG PS de 0 a 1 para el manejo de toxicidad.

El porcentaje de pacientes que reportaron reacciones adversas de cualquier nivel de gravedad fue del 100% en el grupo de Cylatron® y el 82% en el grupo de observación. El porcentaje de pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas de grado 3 y 4 (39% y 12%, respectivamente) fue mayor en el grupo de tratamiento con Cylatron® en comparación con el grupo de observación de control (10% versus 9%, respectivamente). Un total de 199 (33%) de los pacientes en el grupo de tratamiento informó un efecto adverso grave en comparación con 94 (15%) de los pacientes en el grupo de observación, de estas reacciones graves 181 (30%) frente a 82 (13%), respectivamente, fueron considerados de grado 3 y 4, la mayoría fueron de grado 3. La fatiga (14% frente a 1%) y depresión (6% frente a <1%) se encontraban entre las reacciones adversas más comúnmente reportadas, grado 3 y 4 en el grupo de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes reportadas con Cylatron® durante la fase de inducción y mantenimiento fueron fatiga (94%), pirexia (75%), cefalea (70%), anorexia (69%), mialgias (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y la reacción en la zona de inyección (62%).

Las reacciones adversas que se produjeron en el estudio clínico con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación se proporcionan en la Tabla 2 por grupo de asignación al azar y la fase.

Tabla 2. Incidencia de Todos los eventos adversos y Eventos adversos de grado 3 y 4 mayores o iguales al 5% en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación, por sistema corporal y fase de tratamiento:

Evento Adverso	CYLATRON®	CYLATRON®	CYLATRON®			Observación
	n=602	n=508	n=608			n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	65	67	77	5	<1	23
Diarrea	26	33	37	1	<1	8
Nauseas	56	53	64	3	0	11
Vomito	20	20	26	1	0	4
<b>Trastornos generales y Condiciones en el sitio de administración</b>	97	97	99	18	2	49
Escalofríos	52	48	63	1	0	6
Fatiga	89	94	94	14	1	41
Reacción en el sitio de inyección	47	62	62	2	<1	0
Pirexia	68	62	75	4	<1	9
Investigaciones	76	85	84	16	2	46
Pérdida de peso	5	9	11	<1	0	1
<b>Metabolismo y trastornos Nutricionales</b>	58	61	69	3	0	13
Anorexia	58	61	69	3	0	13
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	62	69	75	5	<1	39
Artralgia	37	46	51	3	0	22
Mialgia	55	62	68	4	<1	23
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	72	81	84	8	1	34
Mareo	22	32	35	2	0	11
Disgeusia	30	34	38	0	0	1
Dolor de cabeza	55	66	70	4	0	19
Parestesia	8	22	21	<1	0	14
Trastorno del nervio olfatorio	15	21	23	0	0	1

Tabla 3: Anormalidades seleccionadas de resultados de laboratorio Grado 3 y 4 por fase de tratamiento:

Parámetros	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608	Observación n=628
	Fase de inducción (%)	Fase de mantenimiento (%)	Todas las fases (%)	Todas las fases (%)
<b>Anemia (g/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>Leucopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	7	7	10	0
Grado 4	0	<1	<1	0
<b>Neutropenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	23	20	27	1
Grado 4	1	1	1	0
<b>Trombocitopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>AST (U/L)</b>				
Grado 3	5	4	7	<1
Grado 4	<1	<1	<1	<1
<b>ALT (U/L)</b>				
Grado 3	7	6	10	1
Grado 4	0	0	0	<1
<b>Bilirubina Total (mcmol/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	1
Grado 4	0	0	0	<1

Treinta y tres por ciento de los pacientes con melanoma tratados con Cylatron® reportaron uno o más eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento. Dieciocho por ciento se asociaron con eventos adversos grado 3 y 4. Los eventos adversos comúnmente asociados con la interrupción del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%), anorexia (15%), náuseas (13%), aumento de ALT y AST (14% cada uno), mialgia (13%), cefalea (13%), y pirexia (11%).

En la mayoría de los pacientes que han sufrido un primer episodio de fatiga moderado a grave, depresión o el aumento de ALT y AST, el evento tuvo lugar en los primeros cuatro meses de tratamiento. Más allá de 4 meses, no hay evidencia que sugiera un tiempo acumulativo o efecto de dosis desencadenante de la aparición posterior de fatiga, depresión o aumento de ALT y AST.

Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con Cylatron® durante 6 meses o más, la incidencia acumulada de fatiga moderada a severa, depresión y el aumento de ALT y AST fue estable con un ligero aumento en la incidencia acumulada entre los 6 y 36 meses. La proporción total de tiempo en tratamiento durante el cual los pacientes experimentan un grado 2 o mayor fatiga o depresión se redujo sustancialmente en los pacientes que continuaron el tratamiento más allá de 1 año.

Los efectos adversos de especial interés reportados en pacientes asignados al azar a Cylatron® son los siguientes: Fatiga de cualquier gravedad fue reportada en un 7% como un evento adverso grave. Fatiga grado 3 o 4 fue reportada en 16% de los pacientes. La

depresión de cualquier gravedad fue reportada en 59% de los pacientes con melanoma en el grupo Cylatron® y en el 24% en el grupo de observación. En total, 11 pacientes con melanoma (10 pacientes en el grupo de Cylatron® y 1 paciente en el grupo de observación) reportaron una depresión grave. Veintitrés pacientes con melanoma (4%) en el grupo Cylatron® informaron una o más reacciones adversas de cualquier grado en relación con trastornos cardíacos. Trastornos cardíacos se informaron como eventos adversos graves en el 2% de los pacientes en el grupo de Cylatron®. El trastorno cardíaco, como un evento adverso asociado con la interrupción del estudio, se informó en 9 pacientes (1%) tratados con Cylatron®. Otros eventos adversos médicamente significativos que se registraron en hasta un 5% de los pacientes con melanoma que reciben Cylatron® y con mayor frecuencia que lo reportado en el grupo de observación incluyen anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual, trombosis de la vena retiniana, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, dismenorrea, hiperglucemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, gota, sequedad de boca, estomatitis, dolor abdominal, estreñimiento, infección, infección de la piel, infección del tracto urinario, infección de la herida, infección fúngica, infección viral, abscesos, gastroenteritis, colitis, pancreatitis, dolor faringolaríngeo, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio, trastornos de la libido, disfunción eréctil, estrés, mareos, ataques de pánico, pérdida del conocimiento, neuropatía periférica motora, síncope, temblor, trastornos psicóticos, alucinaciones, sordera, vértigo, parálisis del nervio VII, dolor de pecho, hipertensión, piel seca, eczema, hiperhidrosis, reacción de pigmentación, prurito, sofocos, fotosensibilidad, psoriasis, erupción cutánea, fenómeno de Raynaud y sobredosis accidental.

#### Pacientes Geriátricos ( $\geq 65$ años de edad)

Estudios clínicos de Cylatron® no incluyeron un número suficiente de sujetos con edades de 65 años y mayores para determinar si ellos responden de forma diferente a sujetos más jóvenes.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. En un estudio clínico realizado en pacientes con melanoma, la incidencia de anticuerpos que se unen a peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente el 35% (50/144 sujetos). Entre los sujetos que dieron positivo para anticuerpos de unión, el 2% (1/50 pacientes) desarrollaron anticuerpos neutralizantes. No se observaron diferencias aparentes en la seguridad o eficacia en los sujetos sobre la base de la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de

anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cylatron® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

#### Experiencia Post-mercado

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de peginterferón alfa-2b. Estas reacciones adversas se observaron en pacientes que usan este medicamento para la indicación de hepatitis C (como monoterapia y en combinación con ribavirina). Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

En muy raras ocasiones, los interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2b, pueden estar asociados con la anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Efectos adversos reportados que pueden ocurrir en asociación con la inyección de Peginterferon alfa-2b

#### Trastornos en Sangre y Sistema linfático

Púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.

#### Trastornos cardíacos

Arritmia (parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares CVS pre-existentes y tratamientos previos con agentes cardiotóxicos) (reportado rara vez), isquemia cardíaca (muy raramente), cardiomiopatía (puede ser reversible al suspender el interferón alfa y se ha reportado raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca), infarto de miocardio (muy raramente).

#### Trastornos endocrinos

Hipertiroidismo, hipotiroidismo.

#### Trastornos oculares

Exudados algodonosos (reportado raramente), pérdida de la agudeza visual o del campo visual (reportado rara vez), neuritis óptica (reportado raramente); Papiledema (reportado rara vez), arteria retiniana u obstrucción venosa (reportado rara vez), hemorragias de la retina (reportados raramente); retinopatías (incluyendo edema macular; desprendimiento de retina seroso) (reportado raramente); Síndrome Vogt Koyanagi Harada.

#### Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis (reportado en raras ocasiones), colitis ulcerosa e isquémica (muy raramente).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Condiciones asténicas, incluyendo astenia, malestar general y fatiga, necrosis en el sitio de inyección (muy raramente).

#### Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones agudas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema, sarcoidosis o exacerbación de sarcoidosis (muy raramente).

#### Infecciones e infestaciones

Infecciones bacterianas incluyendo septicemia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Deshidratación, diabetes (reportado raramente); cetoacidosis diabética; hipertrigliceridemia (reportado raramente).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Miositis (reportado raramente); rabiomíolisis (reportado raramente); artritis reumatoide (autoinmune o mediada por inmunidad), lupus eritematoso sistémico (autoinmune o mediada por inmunidad).

#### Trastornos del Sistema Nervioso

Isquemia cerebrovascular (muy raramente), encefalopatía (muy raros) (ver Precauciones), parálisis facial, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica (reportado raramente), convulsiones (reportado raramente).

#### Trastornos psiquiátricos

Comportamiento agresivo hacia los demás, intento de suicidio, ideación homicida, suicidio, ideación suicida.

#### Trastornos renales y urinarios

Falla renal (rara vez se informó), insuficiencia renal (reportado raramente).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Fibrosis pulmonar

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

Eritema multiforme (muy raramente), psoriasis, síndrome de Stevens Johnson (muy raramente), necrólisis epidérmica tóxica (muy raramente).

#### Trastornos vasculares

Hemorragia cerebrovascular (muy raramente), vasculitis.

#### Interacciones: Efectos de Peginterferón alfa-2b sobre otros medicamentos

En sujetos sanos a quienes fue administrado peg-interferón alfa-2b por vía subcutánea a una dosis de 3 mcg/kg una vez a la semana durante dos semanas con medicamentos

prueba de enzimas metabólicas administrados antes de la primera dosis y después de la segunda dosis, una medida de la actividad de CYP1A2, CYP3A4, y CYP2D6 disminuyó a medida que incrementó la exposición a cafeína, midazolam, y desipramina en aproximadamente 36%, 18%, y 30%, respectivamente; mientras que una medida de la actividad de CYP2C9 (exposición a tolbutamida) no tuvo ningún efecto.

Monitorear de cerca cuando es utilizado en combinación con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6.

Efectos de otros medicamentos sobre Peginterferón alfa-2b  
Desconocidos.

Otras interacciones

Medicamentos metabolizados por el citocromo P-450

En 13 sujetos sanos, fue estudiado el efecto del peg-interferón alfa-2b por vía subcutánea a 3 mcg/kg sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2), midazolam (CYP3A4), tolbutamida (CYP2C9), y desipramina (CYP2D6). Una medida de la actividad de CYP1A2, CYP3A4, y CYP2D6 disminuyó a medida que incrementó la exposición a cafeína, midazolam, y desipramina, en aproximadamente 36%, 18%, y 30%, respectivamente; mientras una medida de la actividad de CYP2C9 se mantuvo igual cuando fue coadministrada con peg-interferón alfa-2b, indicando que el peg-interferón alfa-2b puede afectar medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6. Una medida de la actividad de CYP2C9 (exposición a tolbutamida) no mostró cambios clínicamente significativos.

Cuando se le administra a los pacientes CYLATRON® con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es improbable que el grado de disminución en la actividad del citocromo P-450 tenga un impacto clínico, excepto con medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario: Adultos

Pre-medicación

Se recomienda pre-medicación con acetaminofén 500-1000 mg vía oral 30 minutos antes de la primera dosis de Cylatron®. Puede continuarse Acetaminofén 500-650 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario pero sin exceder 3000 mg/día.

Dosis recomendada para inducción y mantenimiento

La dosis recomendada de Cylatron® para melanoma es de 6 mcg/kg/semana vía subcutánea por 8 dosis (fase de inducción) seguida por 3 mcg/kg/semana vía subcutánea (fase de mantenimiento), según tolerancia para una duración total del tratamiento planeada de hasta 5 años. La dosis debería ser ajustada para mantener un estatus de la

escala funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 a 1. El volumen de Cylatron® a ser inyectado dependerá del peso del paciente.

#### Modificación de la dosis:

Los pacientes deberían mantenerse bajo tratamiento en un ECOG PS de 0 a 1 según la tolerancia hasta por 5 años. La dosis puede necesitar ser modificada o suspendida para el manejo de toxicidad o para mantener ECOG PS de 0 a 1.

- Descontinuar Cylatron® de forma permanente por:
  - o La persistencia o empeoramiento de trastornos neuropsiquiátricos graves
  - o Toxicidad no hematológica Grado 4
  - o Incapacidad de tolerar una dosis de 1 mcg / kg / semana
  - o Retinopatía nueva o empeoramiento de la existente
- Suspender temporalmente la dosis de CYLATRON® para cualquiera de los siguientes:
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $<50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS  $\geq 2$
  - o Toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 3
- Reanudar la dosificación a una dosis reducida (ver Tabla 1) cuando todos los siguientes están presentes:
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $\geq 50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS 0-1
  - o Toxicidad no hematológica se ha resuelto completamente o mejorado a grado 1

Tabla 1. Modificación de dosis para Cylatron®

Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>inducción</u>	Modificación de dosis para Dosis 1 a 8
6 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 3 mcg/kg/semana Segunda modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana Tercera modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana
Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>mantenimiento</u>	Modificación de dosis para Dosis 9 a 260
3 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana Segunda modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos 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 200mg de Peginterferon Alfa-2b  
Cada vial contiene 300mg de Peginterferon Alfa-2b

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

**Indicaciones:** Cylatron® está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio III microscópico con compromiso ganglionar no palpable.

**Contraindicaciones:** Cylatron® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier Interferón o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 50 mL/min)

**Advertencias y precauciones:** Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves: Si el tratamiento con Cylatron® se considera necesario, en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debería iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

El tratamiento con interferones puede estar asociado con síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en pacientes con trastornos co-existentps psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias. Si el tratamiento con interferones se considera necesario en pacientes con historia previa o la existencia de un proceso psiquiátrico o con trastornos por uso de sustancias, a fin de alcanzar la adhesión satisfactoria al tratamiento con interferones, el manejo adecuado de los síntomas psiquiátricos y el consumo de sustancias requiere de estrategias individualizadas de detección y monitoreo frecuente de los síntomas psiquiátricos. La intervención

temprana para la re-aparición o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y el consumo de sustancias es recomendable.

Si se observan efectos neuropsiquiátricos severos, particularmente depresión, la terapia con Cylatron® debería ser interrumpida. Efectos severos sobre el Sistema nervioso central (SNC), particularmente depresión, ideación homicida, han sido observados en pacientes tratados con Cylatron® e ideación suicida, suicidio o intento de suicidio han sido observados, en algunos pacientes con hepatitis durante la terapia con Cylatron®.

Otros efectos sobre el SNC incluyendo comportamiento agresivo, algunas veces dirigido a otros, psicosis incluyendo alucinaciones, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados. Estos eventos adversos han ocurrido en pacientes adultos tratados con las dosis recomendadas así como en pacientes tratados con dosis más altas de interferón alfa. Estupor significativo y coma, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con las dosis más altas de interferón alfa. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas. Muy raramente se han observado convulsiones con dosis altas de interferón alfa.

Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y durante el período de seguimiento de 6 meses. Si dichos síntomas aparecen, el potencial de agravamiento de estos efectos indeseables debe ser tenido en cuenta por el médico prescriptor. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o la ideación suicida u homicida o el comportamiento agresivo hacia otros se identifican, se recomienda suspender el tratamiento con Cylatron®, y hacer seguimiento al paciente para intervención psiquiátrica según sea apropiado.

**Sistema Cardiovascular:** Al igual que con Interferón alfa, los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio y/o arritmias previas o actuales, que reciben terapia con Cylatron® requieren un monitoreo muy de cerca. Se recomienda practicar a los pacientes que tienen anomalías cardíacas preexistentes, un electrocardiograma antes y durante el curso del tratamiento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional pero pueden requerir la suspensión de la terapia con Cylatron®. La cardiomiopatía, que puede ser reversible tras la discontinuación de la terapia de interferón alfa, ha sido reportada raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

**Hipersensibilidad aguda:** Reacciones de hipersensibilidad aguda (p. Ej. urticaria, angiodema, broncoconstricción, anafilaxis) han sido observadas, en raras oportunidades, durante la terapia con Interferón alfa-2b. Si se desarrolla tal reacción durante el tratamiento con Cylatron®, se debe suspender el tratamiento e instituir inmediatamente terapia médica apropiada. Las erupciones cutáneas (rash) transitorias no requieren suspender el tratamiento.

**Falla hepática:** Peginterferón alfa-2b aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Monitorear la función hepática con la bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8 y 12 semanas después del inicio de la terapia con Cylatron®, y luego cada 6 meses durante la recepción de Cylatron®. Interrumpir permanentemente Cylatron® si hay evidencia de descompensación hepática o lesión hepática severa (grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh > 6 [clases B y C]).

**Rechazo de trasplante de hígado/riñón:** La seguridad y eficacia de Cylatron® en receptores de trasplantes de hígado u otros órganos no han sido estudiados. Los datos preliminares indican que la terapia de interferón alfa, para el tratamiento de la hepatitis C, puede estar asociada con una mayor tasa de rechazo del injerto renal. También se ha informado rechazo del injerto hepático pero no ha sido establecida una asociación causal con la terapia con interferón alfa.

**Fiebre:** Aunque la fiebre se puede asociar con síndrome gripal ("Flu-Like") informado frecuentemente durante la terapia con Interferón, se deben descartar otras causas de fiebre persistente.

**Cambios Pulmonares:** Se han observado rara vez infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía que ocasionalmente resultaron en fatalidad en pacientes tratados con Interferón alfa. A cualquier paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea o cualquier otro síntoma respiratorio debe tomársele una radiografía de tórax. Si la radiografía muestra infiltrados pulmonares, o si hay evidencia de alteración de la función pulmonar, el paciente debe ser monitorizado de cerca. Si es apropiado, se debe discontinuar la inyección de Cylatron®. La suspensión pronta de la terapia y el tratamiento con corticoesteroides aparentemente se asocia con la resolución de los eventos adversos pulmonares.

**Cambios oculares:** Alteraciones oftalmológicas, incluyendo hemorragias a nivel de la retina, exudados algodonosos y obstrucción de arteria o vena retinianas, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, y desprendimiento de retina seroso han sido informados en raros casos después del tratamiento con Interferón alfa. Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera síntomas oculares, incluyendo disminución o pérdida de la

agudeza visual o del campo visual debe ser sometido rápidamente a un examen oftalmológico completo. Como estos eventos oculares pueden ocurrir en conjunto con otros estados de enfermedad, se recomiendan exámenes visuales periódicos durante la terapia con Cylatron® en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatía, tales como diabetes mellitus o hipertensión. Se debería considerar la suspensión de Cylatron® en caso de que cualquier desorden oftalmológico aparezca nuevamente o haya un empeoramiento de un desorden oftalmológico previo.

**Endocrinopatías:** El peginterferón alfa-2b puede causar la nueva aparición o empeoramiento de hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus. En el estudio clínico, el 1% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo, la incidencia global de los trastornos endocrinos fue del 2% en los pacientes tratados con Cylatron® en comparación con <1% de los pacientes en el grupo de observación.

Obtener los niveles de TSH dentro de las 4 semanas antes del inicio de Cylatron®, a los 3 y 6 meses después de la iniciación, luego cada 6 meses después de esto, mientras esté recibiendo Cylatron®. Interrumpir permanentemente Cylatron® en los pacientes que desarrollan hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes mellitus, que no pueden ser manejados eficazmente.

**Exámenes de laboratorio:** Examen hematológico estándar, química sanguínea y exámenes de función tiroidea se recomiendan en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Cylatron®. Los valores basales aceptables y que pueden ser considerados como guía previo al inicio de CYLATRON®, son:

- Plaquetas  $\geq 100.000/mm^3$
- Conteo de neutrófilos  $\geq 1.500/mm^3$ .
- Nivel de hormona estimulante del tiroides (TSH) debe estar dentro de los límites normales.

Deben ser considerados valores adicionales antes del inicio:

ALT/AST < 2 veces el límite superior normal (LSN)

Deben ser realizadas evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 8 de tratamiento, y posteriormente periódicamente (como cada 6 meses) si es clínicamente apropiado

**Reacciones adversas: Experiencia de estudios clínicos**

**Adultos**

La seguridad de Cylatron® se evaluó en 608 pacientes con melanoma en estadio III que fueron tratados durante un máximo de 5 años en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado con un grupo control de observación.

En el estudio de melanoma, los pacientes se mantuvieron en tratamiento en una ECOG PS de 0 a 1 para el manejo de toxicidad.

El porcentaje de pacientes que reportaron reacciones adversas de cualquier nivel de gravedad fue del 100% en el grupo de Cylatron® y el 82% en el grupo de observación. El porcentaje de pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas de grado 3 y 4 (39% y 12%, respectivamente) fue mayor en el grupo de tratamiento con Cylatron® en comparación con el grupo de observación de control (10% versus 9%, respectivamente). Un total de 199 (33%) de los pacientes en el grupo de tratamiento informó un efecto adverso grave en comparación con 94 (15%) de los pacientes en el grupo de observación, de estas reacciones graves 181 (30%) frente a 82 (13%), respectivamente, fueron considerados de grado 3 y 4, la mayoría fueron de grado 3. La fatiga (14% frente a 1%) y depresión (6% frente a <1%) se encontraban entre las reacciones adversas más comúnmente reportadas, grado 3 y 4 en el grupo de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes reportadas con Cylatron® durante la fase de inducción y mantenimiento fueron fatiga (94%), pirexia (75%), cefalea (70%), anorexia (69%), mialgias (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y la reacción en la zona de inyección (62%).

Las reacciones adversas que se produjeron en el estudio clínico con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación se proporcionan en la Tabla 2 por grupo de asignación al azar y la fase.

Tabla 2. Incidencia de Todos los eventos adversos y Eventos adversos de grado 3 y 4 mayores o iguales al 5% en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación, por sistema corporal y fase de tratamiento:

Evento Adverso	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608			Observación n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimien to	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	65	67	77	5	<1	23
Diarrea	26	33	37	1	<1	8
Nauseas	56	53	64	3	0	11
Vomito	20	20	26	1	0	4
<b>Trastornos generales y Condiciones en el sitio de administración</b>	97	97	99	18	2	49
Escalofríos	52	48	63	1	0	6
Fatiga	89	94	94	14	1	41
Reacción en el sitio de inyección	47	62	62	2	<1	0
Pirexia	68	62	75	4	<1	9
Investigaciones	76	85	84	16	2	46
Pérdida de peso	5	9	11	<1	0	1
<b>Metabolismo y trastornos Nutricionales</b>	58	61	69	3	0	13
Anorexia	58	61	69	3	0	13
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	62	69	75	5	<1	39
Artralgia	37	46	51	3	0	22
Mialgia	55	62	68	4	<1	23
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	72	81	84	8	1	34
Mareo	22	32	35	2	0	11
Disgeusia	30	34	38	0	0	1
Dolor de cabeza	55	66	70	4	0	19
Parestesia	8	22	21	<1	0	14
Trastorno del nervio olfatorio	15	21	23	0	0	1

Tabla 3: Anormalidades seleccionadas de resultados de laboratorio Grado 3 y 4 por fase de tratamiento:

Parámetros	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608	Observación n=628
	Fase de inducción (%)	Fase de mantenimiento (%)	Todas las fases (%)	Todas las fases (%)
<b>Anemia (g/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>Leucopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	7	7	10	0
Grado 4	0	<1	<1	0
<b>Neutropenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	23	20	27	1
Grado 4	1	1	1	0
<b>Trombocitopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>AST (U/L)</b>				
Grado 3	5	4	7	<1
Grado 4	<1	<1	<1	<1
<b>ALT (U/L)</b>				
Grado 3	7	6	10	1
Grado 4	0	0	0	<1
<b>Bilirubina Total (mcmol/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	1
Grado 4	0	0	0	<1

Treinta y tres por ciento de los pacientes con melanoma tratados con Cylatron® reportaron uno o más eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento. Dieciocho por ciento se asociaron con eventos adversos grado 3 y 4. Los eventos adversos comúnmente asociados con la interrupción del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%), anorexia (15%), náuseas (13%), aumento de ALT y AST (14% cada uno), mialgia (13%), cefalea (13%), y pirexia (11%).

En la mayoría de los pacientes que han sufrido un primer episodio de fatiga moderado a grave, depresión o el aumento de ALT y AST, el evento tuvo lugar en los primeros cuatro meses de tratamiento. Más allá de 4 meses, no hay evidencia que sugiera un tiempo acumulativo o efecto de dosis desencadenante de la aparición posterior de fatiga, depresión o aumento de ALT y AST.

Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con Cylatron® durante 6 meses o más, la incidencia acumulada de fatiga moderada a severa, depresión y el aumento de ALT y AST fue estable con un ligero aumento en la incidencia acumulada entre los 6 y 36 meses. La proporción total de tiempo en tratamiento durante el cual los pacientes experimentan un grado 2 o mayor fatiga o depresión se redujo sustancialmente en los pacientes que continuaron el tratamiento más allá de 1 año.

Los efectos adversos de especial interés reportados en pacientes asignados al azar a Cylatron® son los siguientes: Fatiga de cualquier gravedad fue reportada en un

7% como un evento adverso grave. Fatiga grado 3 o 4 fue reportada en 16% de los pacientes. La depresión de cualquier gravedad fue reportada en 59% de los pacientes con melanoma en el grupo Cylatron® y en el 24% en el grupo de observación. En total, 11 pacientes con melanoma (10 pacientes en el grupo de Cylatron® y 1 paciente en el grupo de observación) reportaron una depresión grave. Veintitrés pacientes con melanoma (4%) en el grupo Cylatron® informaron una o más reacciones adversas de cualquier grado en relación con trastornos cardíacos. Trastornos cardíacos se informaron como eventos adversos graves en el 2% de los pacientes en el grupo de Cylatron®. El trastorno cardíaco, como un evento adverso asociado con la interrupción del estudio, se informó en 9 pacientes (1%) tratados con Cylatron®. Otros eventos adversos médicamente significativos que se registraron en hasta un 5% de los pacientes con melanoma que reciben Cylatron® y con mayor frecuencia que lo reportado en el grupo de observación incluyen anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual, trombosis de la vena retiniana, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, dismenorrea, hiperglucemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, gota, sequedad de boca, estomatitis, dolor abdominal, estreñimiento, infección, infección de la piel, infección del tracto urinario, infección de la herida, infección fúngica, infección viral, abscesos, gastroenteritis, colitis, pancreatitis, dolor faringolaríngeo, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio, trastornos de la libido, disfunción eréctil, estrés, mareos, ataques de pánico, pérdida del conocimiento, neuropatía periférica motora, síncope, temblor, trastornos psicóticos, alucinaciones, sordera, vértigo, parálisis del nervio VII, dolor de pecho, hipertensión, piel seca, eczema, hiperhidrosis, reacción de pigmentación, prurito, sofocos, fotosensibilidad, psoriasis, erupción cutánea, fenómeno de Raynaud y sobredosis accidental.

#### Pacientes Geriátricos ( $\geq 65$ años de edad)

Estudios clínicos de Cylatron® no incluyeron un número suficiente de sujetos con edades de 65 años y mayores para determinar si ellos responden de forma diferente a sujetos más jóvenes.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. En un estudio clínico realizado en pacientes con melanoma, la incidencia de anticuerpos que se unen a peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente el 35% (50/144 sujetos). Entre los sujetos que dieron positivo para anticuerpos de unión, el 2% (1/50 pacientes) desarrollaron anticuerpos neutralizantes. No se observaron

diferencias aparentes en la seguridad o eficacia en los sujetos sobre la base de la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cylatron® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

#### Experiencia Post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de peginterferón alfa-2b. Estas reacciones adversas se observaron en pacientes que usan este medicamento para la indicación de hepatitis C (como monoterapia y en combinación con ribavirina). Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

En muy raras ocasiones, los interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2b, pueden estar asociados con la anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Efectos adversos reportados que pueden ocurrir en asociación con la inyección de Peginterferon alfa-2b

#### Trastornos en Sangre y Sistema linfático

Púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.

#### Trastornos cardíacos

Arritmia (parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares CVS pre-existentes y tratamientos previos con agentes cardiotoxicos) (reportado rara vez), isquemia cardiaca (muy raramente), cardiomiopatía (puede ser reversible al suspender el interferón alfa y se ha reportado raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardiaca), infarto de miocardio (muy raramente).

#### Trastornos endocrinos

Hipertiroidismo, hipotiroidismo.

#### Trastornos oculares

Exudados algodonosos (reportado raramente), pérdida de la agudeza visual o del campo visual (reportado rara vez), neuritis óptica (reportado raramente); Papiledema (reportado rara vez), arteria retiniana u obstrucción venosa (reportado

rara vez), hemorragias de la retina (reportados raramente); retinopatías (incluyendo edema macular; desprendimiento de retina seroso) (reportado raramente); Síndrome Vogt Koyanagi Harada.

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Pancreatitis (reportado en raras ocasiones), colitis ulcerosa e isquémica (muy raramente).**

#### **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

**Condiciones asténicas, incluyendo astenia, malestar general y fatiga, necrosis en el sitio de inyección (muy raramente).**

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

**Reacciones agudas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema, sarcoidosis o exacerbación de sarcoidosis (muy raramente).**

#### **Infecciones e infestaciones**

**Infecciones bacterianas incluyendo septicemia.**

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Deshidratación, diabetes (reportado raramente); cetoacidosis diabética; hipertrigliceridemia (reportado raramente).**

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Miositis (reportado raramente); rbdomiólisis (reportado raramente); artritis reumatoide (autoinmune o mediada por inmunidad), lupus eritematoso sistémico (autoinmune o mediada por inmunidad).**

#### **Trastornos del Sistema Nervioso**

**Isquemia cerebrovascular (muy raramente), encefalopatía (muy raros), parálisis facial, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica (reportado raramente), convulsiones (reportado raramente).**

#### **Trastornos psiquiátricos**

**Comportamiento agresivo hacia los demás, intento de suicidio, ideación homicida, suicidio, ideación suicida.**

#### **Trastornos renales y urinarios**

**Falla renal (rara vez se informó), insuficiencia renal (reportado raramente).**

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

##### **Fibrosis pulmonar**

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

Eritema multiforme (muy raramente), psoriasis, síndrome de Stevens Johnson (muy raramente), necrólisis epidérmica tóxica (muy raramente).

#### Trastornos vasculares

Hemorragia cerebrovascular (muy raramente), vasculitis.

#### Interacciones: Efectos de Peginterferón alfa-2b sobre otros medicamentos

En sujetos sanos a quienes fue administrado peg-interferón alfa-2b por vía subcutánea a una dosis de 3 mcg/kg una vez a la semana durante dos semanas con medicamentos prueba de enzimas metabólicas administrados antes de la primera dosis y después de la segunda dosis, una medida de la actividad de CYP1A2, CYP3A4, y CYP2D6 disminuyó a medida que incrementó la exposición a cafeína, midazolam, y desipramina en aproximadamente 36%, 18%, y 30%, respectivamente; mientras que una medida de la actividad de CYP2C9 (exposición a tolbutamida) no tuvo ningún efecto.

Monitorear de cerca cuando es utilizado en combinación con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6.

Efectos de otros medicamentos sobre Peginterferón alfa-2b  
Desconocidos.

#### Otras interacciones

##### Medicamentos metabolizados por el citocromo P-450

En 13 sujetos sanos, fue estudiado el efecto del peg-interferón alfa-2b por vía subcutánea a 3 mcg/kg sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2), midazolam (CYP3A4), tolbutamida (CYP2C9), y desipramina (CYP2D6). Una medida de la actividad de CYP1A2, CYP3A4, y CYP2D6 disminuyó a medida que incrementó la exposición a cafeína, midazolam, y desipramina, en aproximadamente 36%, 18%, y 30%, respectivamente; mientras una medida de la actividad de CYP2C9 se mantuvo igual cuando fue coadministrada con peg-interferón alfa-2b, indicando que el peg-interferón alfa-2b puede afectar medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6. Una medida de la actividad de CYP2C9 (exposición a tolbutamida) no mostró cambios clínicamente significativos.

Cuando se le administra a los pacientes CYLATRON® con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es improbable que el grado de disminución en la actividad del citocromo P-450 tenga un impacto clínico, excepto con medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y grupo etario: Adultos

### Pre-medicación

Se recomienda pre-medicación con acetaminofén 500-1000 mg vía oral 30 minutos antes de la primera dosis de Cylatron®. Puede continuarse Acetaminofén 500-650 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario pero sin exceder 3000 mg/día.

### Dosis recomendada para inducción y mantenimiento

La dosis recomendada de Cylatron® para melanoma es de 6 mcg/kg/semana vía subcutánea por 8 dosis (fase de inducción) seguida por 3 mcg/kg/semana vía subcutánea (fase de mantenimiento), según tolerancia para una duración total del tratamiento planeada de hasta 5 años. La dosis debería ser ajustada para mantener un estatus de la escala funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 a 1. El volumen de Cylatron® a ser inyectado dependerá del peso del paciente.

### Modificación de la dosis:

Los pacientes deberían mantenerse bajo tratamiento en un ECOG PS de 0 a 1 según la tolerancia hasta por 5 años. La dosis puede necesitar ser modificada o suspendida para el manejo de toxicidad o para mantener ECOG PS de 0 a 1.

- Descontinuar Cylatron® de forma permanente por:
  - o La persistencia o empeoramiento de trastornos neuropsiquiátricos graves
  - o Toxicidad no hematológica Grado 4
  - o Incapacidad de tolerar una dosis de 1 mcg / kg / semana
  - o Retinopatía nueva o empeoramiento de la existente
- Suspender temporalmente la dosis de CYLATRON® para cualquiera de los siguientes:
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $<50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS  $\geq 2$
  - o Toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 3
- Reanudar la dosificación a una dosis reducida cuando todos los siguientes están presentes:
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $\geq 50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS 0-1
  - o Toxicidad no hematológica se ha resuelto completamente o mejorado a grado 1

Tabla 1. Modificación de dosis para Cylatron®

<b>Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de inducción</b>	<b>Modificación de dosis para Dosis 1 a 8</b>
6 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 3 mcg/kg/semana Segunda modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana Tercera modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana
<b>Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de mantenimiento</b>	<b>Modificación de dosis para Dosis 9 a 260</b>
3 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana Segunda modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana

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

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

### 3.1.3.4 HAEMOCTIN SDH 500

Expediente : 208308  
Radicado : 2017013150  
Fecha : 03/02/2017  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
Fabricante : Biotest A.G.

Composición: Cada mL contiene 50UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: PO - Polvos

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A

Contraindicaciones: Intolerancia a la sangre y a sus derivados.

Advertencias y precauciones: Tenga precaución especial con el uso de Haemoctin® SDH,

-Luego del uso múltiple de concentrados de factor VIII.

En este caso es posible que su sistema inmune desarrolle anticuerpos (inhibidores) para el factor VIII. Estos inhibidores pueden impactar el efecto de Haemoctin® SDH.

Su doctor debe evaluar regularmente la formación de inhibidores utilizando un ensayo de tipo biológico (test Bethesda). La aparición de estos inhibidores del Factor VIII se manifiesta a si misma por la falta de efecto terapéutico. La cantidad de inhibidores en el

organismo se expresa en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma sanguíneo. El riesgo de desarrollar inhibidores depende de la administración de factor VIII, y es mayor durante los primeros días de administración. Los inhibidores raramente se forman luego de más de 100 días de administración.

-Para mantener el riesgo de infección lo más bajo posible, cuando los medicamentos se elaboran a partir de plasma o sangre humanos, se toman ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de plasma para asegurar la exclusión de aquellos con riesgo de infecciones, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y lote de plasma. Un lote de plasma se elabora a partir del plasma sanguíneo de varios donantes. Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos en el procesamiento del plasma para inactivar o remover virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de contagio de una infección. Esto aplica para cualquier virus desconocido o nuevo u otros tipos de infecciones.

-Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la Hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la Hepatitis A sin cubierta (VHA). La eliminación/inactivación de los virus puede ser de valor limitado contra otros virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) o para individuos cuyo sistema inmune está deprimido o que tienen un incremento en la producción de glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica).

-Se recomienda de manera especial que cada vez que usted reciba una dosis de Haemoctin® SDH se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

-Su doctor le puede recomendar que considere la vacunación contra la Hepatitis A y C si usted recibe de manera repetida factor VIII derivado de plasma humano.

### Embarazo y Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. Dada la rara ocurrencia de Hemofilia A en mujeres, no hay experiencia disponible con el uso de Haemoctin® SDH durante el embarazo o la lactancia. No se han desarrollado estudios clínicos con animales durante embarazo y lactancia. Si usted se encuentra embarazada o en periodo de lactancia por favor consulte con su médico si Haemoctin® SDH puede ser de beneficio o si el beneficio es superior a los riesgos.

### Reacciones adversas:

#### Efectos adversos posibles

Como todos los medicamentos, Haemoclin® SDH puede causar efectos adversos, a pesar de que no se presentan en todos los pacientes.

Si cualquiera de los efectos adversos se vuelve serio, o si usted nota algún efecto adverso no listado en este inserto, por favor infórmele a su médico.

-Se han observado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (las cuales pueden incluir inflamación del rostro, piel, lengua, garganta, tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal, ardor o comezón en el sitio de la infusión, escalofríos, rubor, urticaria local o en todo el cuerpo, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náusea, intranquilidad, taquicardia, rigidez del cuello, hormigueo, vómito, jadeo). En algunos casos, estas reacciones han con–ducido a choque alérgico (también llamado anafilaxia). En raras ocasiones, se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si tales inhibidores aparecen, la condición se puede manifestar por sí misma como una respuesta clínica deficiente. En tales casos, se recomienda contactar a su médico tratante.

-Para la evaluación de los efectos indeseables se utilizaron las siguientes frecuencias:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$ , incluyendo reportes aislados

Las siguientes reacciones adversas se reportaron para Haemoclin® SDH 250 y 500 en estudios clínicos, estudios no intervencionistas, reportes espontáneos y evaluación de la literatura:

Clase de Organo según el Sistema Estándar MedDra (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, por sus siglas en Inglés)	Reacciones adversas	Frecuencia
Enfermedades del sistema nerviosos	Sangrado en el cerebro	Muy raro
Enfermedades en la sangre y sistema linfático	Anemia	Muy raro
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, urticaria, enrojecimiento de la piel	Muy raro
Análisis clínicos	Anticuerpo anti factor	Muy raro

	VIII positivo	
--	---------------	--

No se han confirmado casos de transmisión de agentes infecciosos a la fecha.

**Interacciones:** Se desconocen las interacciones entre Haemoctin® SDH y otros medicamentos. Haemoctin® SDH no se debe mezclar con otros medicamentos. Solo se debe utilizar el set de infusión suministrado ya que se puede ocasionar una falla en el tratamiento como consecuencia de la adsorción a la superficie interna de algunos equipos de infusión. Por favor informe a su médico si ha utilizado recientemente otros medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y grupo etario:** La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión del sangrado así como de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (relativo al plasma humano normal) o Unidades Internacionales (relativo al plasma normal humano) o en Unidades Internacionales (relativo al Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal alcanza una actividad de factor VIII en plasma del 1% al 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:  
Unidades Requeridas = Peso corporal (kg) \* aumento deseado de factor VIII (%) \* 0.5

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre se debe orientar a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debería caer por debajo del nivel de actividad en plasma (en % del normal) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de la dosis en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de	Nivel Requerido de Factor VIII (%)	Frecuencia de la dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
------------------------------------	------------------------------------	--

<b>procedimiento quirúrgico</b>		
Hemorragia Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado indicado por la resolución del dolor o por que se alcance la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas por 3 – 4 días o más hasta que se resuelva el dolor o la incapacidad aguda.
Hemorragias que amenacen la vida	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta resolución de la hemorragia.
Cirugía Menor Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta alcanzar la cicatrización.
Mayor	80 – 100 Pre y post operatoria	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta conseguir la cicatrización de las heridas, luego seguir con una dosis terapéutica por al menos otros 7 días, para mantener una actividad del factor VIII del 30 – 60%.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada del factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de la repetición de las infusiones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta al factor VIII puede variar entre pacientes individuales, alcanzando niveles diferentes de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias. Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, en pacientes jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosificación más cortos o dosis mayores. No hay datos suficientes para recomendar el uso de Haemoctin® SDH 250, 500 ó 1000 en niños menores de 6 años de edad.

Se debe monitorear el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deberían considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido solamente por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inseto allegado mediante radicado No. 2017013150

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 50UI de Factor VIII de coagulación humano

**Forma farmacéutica:** PO - Polvos

**Indicaciones:** Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A

**Contraindicaciones:** Intolerancia a la sangre y a sus derivados.

**Advertencias y precauciones:** Tenga precaución especial con el uso de Haemoclin® SDH,

-Luego del uso múltiple de concentrados de factor VIII.

En este caso es posible que su sistema inmune desarrolle anticuerpos (inhibidores) para el factor VIII. Estos inhibidores pueden impactar el efecto de Haemoclin® SDH.

Su doctor debe evaluar regularmente la formación de inhibidores utilizando un ensayo de tipo biológico (test Bethesda). La aparición de estos inhibidores del Factor VIII se manifiesta a sí misma por la falta de efecto terapéutico. La cantidad de inhibidores en el organismo se expresa en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma sanguíneo. El riesgo de desarrollar inhibidores depende de la administración de factor VIII, y es mayor durante los primeros días de administración. Los inhibidores raramente se forman luego de más de 100 días de administración.

-Para mantener el riesgo de infección lo más bajo posible, cuando los medicamentos se elaboran a partir de plasma o sangre humanos, se toman ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de plasma para asegurar la exclusión de aquellos con riesgo de infecciones, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y lote de plasma. Un lote de plasma se elabora a partir del plasma sanguíneo de varios donantes. Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos en el procesamiento del plasma para inactivar o remover virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de contagio de una infección. Esto aplica para cualquier virus desconocido o nuevo u otros tipos de infecciones.

-Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la Hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la Hepatitis A sin cubierta (VHA). La eliminación/inactivación de los virus puede ser de valor limitado contra otros virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) o para individuos cuyo sistema inmune está deprimido o que tienen un incremento en la producción de glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica).

-Se recomienda de manera especial que cada vez que usted reciba una dosis de Haemoctin® SDH se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

-Su doctor le puede recomendar que considere la vacunación contra la Hepatitis A y C si usted recibe de manera repetida factor VIII derivado de plasma humano.

### -Tromboembolismo

#### Embarazo y Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. Dada la rara ocurrencia de Hemofilia A en mujeres, no hay experiencia disponible con el uso de Haemoctin® SDH durante el embarazo o la lactancia. No se han desarrollado estudios clínicos con animales durante embarazo y lactancia. Si usted se encuentra embarazada o en periodo de lactancia por favor consulte con su médico si Haemoctin® SDH puede ser de beneficio o si el beneficio es superior a los riesgos.

#### Reacciones adversas:

##### Efectos adversos posibles

Como todos los medicamentos, Haemoctin® SDH puede causar efectos adversos, a pesar de que no se presentan en todos los pacientes.

Si cualquiera de los efectos adversos se vuelve serio, o si usted nota algún efecto adverso no listado en este inserto, por favor infórmele a su médico.

-Se han observado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (las cuales pueden incluir inflamación del rostro, piel, lengua, garganta, tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal, ardor o comezón en el sitio de la infusión, escalofríos, rubor, urticaria local o en todo el cuerpo, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náusea, intranquilidad, taquicardia, rigidez del cuello, hormigueo, vómito, jadeo). En algunos casos, estas reacciones han conducido a choque alérgico (también llamado anafilaxia). En raras ocasiones, se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si tales inhibidores aparecen, la condición se puede manifestar por sí misma como una respuesta clínica deficiente. En tales casos, se recomienda contactar a su médico tratante.

-Para la evaluación de los efectos indeseables se utilizaron las siguientes frecuencias:

Muy común	≥1/10
Común	≥1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1,000 a <1/100

Raro	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$ , incluyendo reportes aislados

Las siguientes reacciones adversas se reportaron para Haemoctin® SDH 250 y 500 en estudios clínicos, estudios no intervencionistas, reportes espontáneos y evaluación de la literatura:

Clase de Órgano según el Sistema Estándar MedDra ( <i>Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, por sus siglas en Inglés</i> )	Reacciones adversas	Frecuencia
Enfermedades del sistema nervioso	Sangrado en el cerebro	Muy raro
Enfermedades en la sangre y sistema linfático	Anemia	Muy raro
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, urticaria, enrojecimiento de la piel	Muy raro
Análisis clínicos	Anticuerpo anti factor VIII positivo	Muy raro

No se han confirmado casos de transmisión de agentes infecciosos a la fecha.

**Interacciones:** Se desconocen las interacciones entre Haemoctin® SDH y otros medicamentos. Haemoctin® SDH no se debe mezclar con otros medicamentos. Solo se debe utilizar el set de infusión suministrado ya que se puede ocasionar una falla en el tratamiento como consecuencia de la adsorción a la superficie interna de algunos equipos de infusión. Por favor informe a su médico si ha utilizado recientemente otros medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y grupo etario:** La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión del sangrado así como de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (relativo al plasma humano normal) o Unidades

Internacionales (relativo al plasma normal humano) o en Unidades Internacionales (relativo al Estandar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal alcanza una actividad de factor VIII en plasma del 1% al 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

**Unidades Requeridas = Peso corporal (kg) \* aumento deseado de factor VIII (%) \* 0.5**

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre se debe orientar a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debería caer por debajo del nivel de actividad en plasma (en % del normal) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de la dosis en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel Requerido de Factor VIII (%)	Frecuencia de la dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado indicado por la resolución del dolor o por que se alcance la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas por 3 – 4 días o más hasta que se resuelva el dolor o la incapacidad aguda.

Hemorragias que amenacen la vida	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta resolución de la hemorragia.
Cirugía Menor Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta alcanzar la cicatrización.
Mayor	80 – 100 Pre y post operatoria	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta conseguir la cicatrización de las heridas, luego seguir con una dosis terapéutica por al menos otros 7 días, para mantener una actividad del factor VIII del 30 – 60%.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada del factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de la repetición de las infusiones.

En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta al factor VIII puede variar entre pacientes individuales, alcanzando niveles diferentes de recuperación in vivo y de mostrando diferentes vidas medias. Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, en pacientes jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosificación más cortos o dosis mayores. No hay datos suficientes para recomendar el uso de Haemoctin® SDH 250, 500 ó 1000 en niños menores de 6 años de edad.

Se debe monitorear el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deberían considerar

**otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido solamente por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional**

**Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en el sentido de incluir en advertencias y precauciones tromboembolismo.**

### **3.1.3.5 DYSPOORT® 300 U**

Expediente : 20032324  
 Radicado : 2017013975  
 Fecha : 06/02/2017  
 Interesado : Ipsen Biopharm Limited  
 Fabricante : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 300U de complejo de hemaglutinina de toxina tipo a de clostridium botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos.

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Torticolis espasmódica en adultos
- Blefaroespasma en adultos
- Espasmo hemifacial en adultos
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada. Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

Reacciones adversas: Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros). También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

#### General

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular:

Trastornos del sistema nervioso

Raros: amiotrofia neurálgica

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Picazón

Raros: Sarpullido en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: debilidad general, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

- Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Disfagia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo  
Frecuente: Debilidad muscular
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
Poco frecuente: Astenia

Deformidad de pie equino debido a espasticidad focal.

- Trastornos gastrointestinales  
Frecuentes: Diarrea
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo  
Frecuentes: debilidad muscular de las piernas, dolor muscular
- Trastornos renales y urinarios  
Frecuentes: incontinencia urinaria
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
Frecuentes: Modo de andar anormal
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos  
Frecuentes: lesión accidental debido a caídas.

Las lesiones accidentales debido a caídas y a la marcha anormal pueden deberse a la excesiva debilidad del músculo tratado y/o la prolongación local de Dysport a otros músculos que intervienen en la deambulación y el equilibrio.

Tortícolis espasmódica

- Trastornos del sistema nervioso  
Frecuentes: Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
- Trastornos oculares  
Frecuentes: visión borrosa, agudeza visual reducida  
Poco frecuentes: diplopía, ptosis
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino  
Frecuentes: Disfonía, disnea  
Raro: Aspiración
- Trastornos gastrointestinales  
Muy frecuentes: disfagia, boca seca  
Poco frecuentes: Nausea
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo  
Muy frecuentes: Debilidad muscular  
Frecuentes: Dolor de cuello, dolor músculo esquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez músculo esquelética  
Poco frecuentes: Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

### Blefaroespasmos y el espasmo hemifacial

- Trastornos del sistema nervioso  
Frecuentes: paresis facial  
Poco frecuentes: parálisis del nervio VII.
- Trastornos oculares  
Muy frecuentes: Ptosis  
Frecuentes: Diplopía, ojos secos, lagrimeo  
Raras: oftalmoplejía
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo  
Frecuentes: edema de párpados  
Raros: Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

### Hiperhidrosis axilar

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 4 estudios clínicos con 217 pacientes aproximadamente:

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

Frecuente: Sudoración compensatoria

#### Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

#### Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas

- Trastornos del sistema nervioso  
Muy frecuente: Dolor de cabeza  
Frecuente: Paresis facial (principalmente describe parálisis de frente)  
Poco frecuente: Mareo
- Trastornos oculares  
Frecuente: Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)  
Poco frecuentes: Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, Trastornos del movimiento de los ojos
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo  
Poco frecuentes: Prurito, rash  
Raras: Urticaria
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración  
Muy frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión).
- Trastornos del sistema inmunológico
- Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Interacciones: Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos,

bloqueadores tipo curare no despolarizantes) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica.

Vía de administración: Intramuscular, Subcutánea

Dosificación y grupo etario: Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR) Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U 100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP) Flexor digitorum superficialis (FDS) Flexor Pollicis Longus Adductor Pollicis	100 -200 U 100 -.200 U 100 -200 U 25-50 U
Brachialis Brachioradialis Biceps Brachii (BB) Pronator Teres	200 - 400 U 100 - 200 U 200 - 400 U 100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga) Pectoralis Major Subscapularis Latissimus Dorsi	150 - 300 U 150 – 300 U 150 – 300 U 150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores ( $\geq 65$  años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes, En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Tortícolis espasmódica:

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

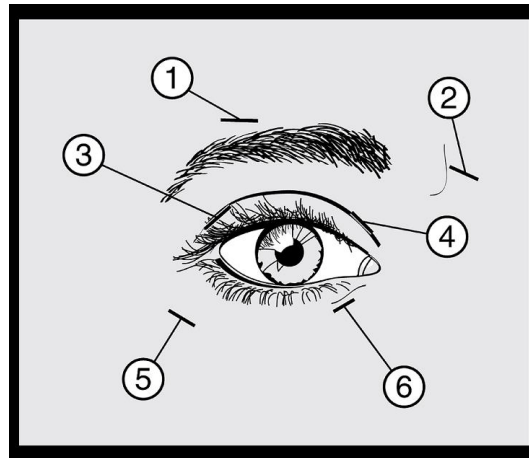
El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas. Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

### Blefaroespasmos y espasmo hemifacial:

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmos y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo

frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Hiperhidrosis Axilar:

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Hiperhidrosis palmar:

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

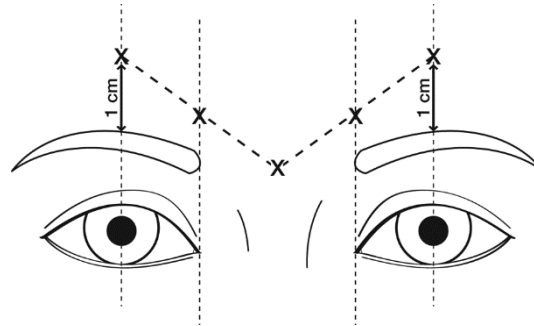
#### Líneas glabellares moderadas a severas:

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada

músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glaberales en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inseto Versión CCSI, V.9.0 de Agosto 2016
- Información para prescribir Versión CCSI, V.9.0 de Agosto 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

### 3.1.3.6 IMMUNOHBS ® 540UI

Expediente : 19976182  
 Radicado : 2017016397  
 Fecha : 09/02/2017  
 Interesado : Kedrion SPA

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Immunohbs se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B; en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. Immunohbs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con Immunohbs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas

Advertencias y precauciones: Prestar particular atención con IMMUNOHBs

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBs.

Quien le administra IMMUNOHBs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad. Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- El control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- La introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la

posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

#### Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

#### Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IMMUNOHBS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos.

Interacciones: Immunohbs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

### Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

IMMUNOHBS puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de Immunohbs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario: Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

### Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

### Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados: al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017016397

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto de la referencia no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

### 3.1.3.7 ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20123331  
 Radicado : 2017019841  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Laboratorios La Santé S.A.  
 Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd (Zydus-Cadila)

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab para inyección subcutánea

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos: Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs. Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y

mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-Mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

**Pediatría:** artritis idiopática juvenil, artritis idiopática juvenil poliarticular, Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. En adultos: hidradenitis supurativa (HS): Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

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

**Advertencias y precauciones:**

**Precauciones:** Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso

central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

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

**Reacciones adversas:** Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento.

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

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

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el nuevo Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inseto allegado mediante radicado No. 2017019841

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.8 ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000 UI/mL

Expediente : 20047839  
 Radicado : 2017021200  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.  
 Fabricante : Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Composición: Cada mL contiene 2000UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa

Forma farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de dna recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas. Tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro con peso entre 750 - 1500 g y edad gestacional menor 34 semanas

Contraindicaciones: Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se

deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

#### Advertencias y precauciones:

##### Advertencias

Eritropoyetina no tiene como indicación fundamental resolver los casos de anemias severas que requieren corrección inmediata. Este producto sustituye la necesidad del tratamiento con transfusión, pero no la transfusión de emergencia en cualquiera que sea el caso. Tampoco tiene como indicación la de rectificar la anemia cuando la causa desencadenante de la anemia sea debido a otro factor que no sea la insuficiencia renal crónica, tratamiento con azt en pacientes con sida o quimioterapia en pacientes con cáncer.

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis debe ser personalizado, se debe utilizar las dosis más bajas que permitan reducir el número de transfusiones sanguíneas y disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares graves.

No administrar por infusión intravenosa conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

##### Pacientes con enfermedad renal crónica

Hipertensión. En los pacientes con enfermedad renal es muy importante el control de la tensión arterial. Es recomendable que la dosis de eritropoyetina se disminuya si el nivel de incremento de hematocrito excede en 4 puntos en cualquier período de 2 semanas.

Convulsiones. Ha sido reportada 1 convulsión en un paciente tratado con eritropoyetina. Se recomienda que se disminuya la dosis de eritropoyetina si el hematocrito ha incrementado en 4 puntos en un período cualquiera de 2 semanas.

Eventos trombóticos. Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para prevención del sistema de coagulación del riñón artificial.

##### Pacientes con sida en régimen terapéutico con zidovudina y pacientes con cáncer

En este grupo de pacientes, el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos.

##### Pacientes recién nacidos pre-términos.

En este grupo de pacientes el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos. Su utilización deberá estar

estrictamente ajustada a criterio de las guías de tratamiento de la anemia del recién nacido pre término

## Precauciones

### General

la administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

### Respuesta disminuida o retardada

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
3. Pérdida de sangre oculta
4. Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.
5. Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio
8. Osteítis por fibrosis quística
9. Hiperparatiroidismo secundario

### Hematología

Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

### Evaluación del hierro

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/ml.

Antes y durante el tratamiento con eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.

Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

### Uso en embarazo y lactancia

Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

#### Monitoreo de laboratorio

El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

#### Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Eritropoyetina es bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secuela de la enfermedad de base y no necesariamente atribuibles al tratamiento con Eritropoyetina.

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49) presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con Eritropoyetina. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia  $\geq 5$  %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con Eritropoyetina, que incluyen: enfermedad cerebro vascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo del miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematológica (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto-infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %), (0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

#### Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina

Los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina estuvieron relacionados con el progreso de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual al 10% y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, rash, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos.

El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

**Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia**

Los efectos adversos reportados en pacientes con cáncer tratados con Eritropoyetina se corresponden con el estado de la patología de base.

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados 495), se presentaron con incidencia  $\geq 5\%$ , los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %).

En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves relacionados con ior® EPOCIM, que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis/hematoma (0.30 %).

**Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.**

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer.

Los eventos adversos notificados, con incidencia mayor  $\geq 5\%$ , fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior® EPOCIM, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

**Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico**

**Convulsiones.** La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente del 2.5% en pacientes de diálisis tratados con eritropoyetina. Aunque ésta cifra es realmente baja parece haber una tendencia a que incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

**Eventos trombóticos.** Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con Eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0,25 por paciente/año, incidencia que no es mayor que en los

pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado muy raramente eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular embolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes/año.

Reacciones alérgicas. No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de Eritropoyetina.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR) en los pacientes tratados con Eritropoyetina.

Interacciones: No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con Eritropoyetina altere el metabolismo de otras drogas. No administrar por infusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y grupo etario: Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (iv) ó subcutánea (sc). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para al resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.

Dosis de inicio. 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mU/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales. Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes. Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

Dosis inicial: Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).  
Pediátrico: 600 UI/kg/ semanal intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa ó subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Incrementar dosis: Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial. Pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

Interrupción del tratamiento: si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión. Adultos: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Pediátricos: hemoglobina > 14-15 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina: adultos: bisemanal, por vía oral; pediátrico: dosis oral entre 3-6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.

Dosis inicial: A partir de los 7- 15 días de vida, si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 UI/kg/semanal. (300 UI/kg/ 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.

Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con eritropoyetina: Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia:

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de dna recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas. Tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro con peso entre 750 - 1500 g y edad gestacional menor 34 semanas

**Contraindicaciones:** Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

#### **Advertencias y precauciones:**

##### **Advertencias**

Eritropoyetina no tiene como indicación fundamental resolver los casos de anemias severas que requieren corrección inmediata. Este producto sustituye la necesidad del tratamiento con transfusión, pero no la transfusión de emergencia en cualquiera que sea el caso. Tampoco tiene como indicación la de rectificar la anemia cuando la causa desencadenante de la anemia sea debido a otro factor que no sea la insuficiencia renal crónica, tratamiento con azt en pacientes con sida o quimioterapia en pacientes con cáncer.

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis debe ser personalizado, se debe utilizar las dosis más bajas que permitan reducir el número de transfusiones sanguíneas y disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares graves.

No administrar por infusión intravenosa conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

##### **Pacientes con enfermedad renal crónica**

**Hipertensión.** En los pacientes con enfermedad renal es muy importante el control de la tensión arterial. Es recomendable que la dosis de eritropoyetina se disminuya si el nivel de incremento de hematocrito excede en 4 puntos en cualquier período de 2 semanas.

**Convulsiones.** Ha sido reportada 1 convulsión en un paciente tratado con eritropoyetina. Se recomienda que se disminuya la dosis de eritropoyetina si el hematocrito ha incrementado en 4 puntos en un período cualquiera de 2 semanas.

**Eventos trombóticos.** Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para prevención del sistema de coagulación del riñón artificial.

**Pacientes con sida en régimen terapéutico con zidovudina y pacientes con cáncer**  
En este grupo de pacientes, el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos.

**Pacientes recién nacidos pre-términos.**

En este grupo de pacientes el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos. Su utilización deberá estar estrictamente ajustada a criterio de las guías de tratamiento de la anemia del recién nacido pre término

## Precauciones

### General

la administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

### Respuesta disminuida o retardada

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

10. Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
11. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
12. Pérdida de sangre oculta
13. Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.
14. Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.
15. Hemólisis.
16. Intoxicación por aluminio
17. Osteítis por fibrosis quística
18. Hiperparatiroidismo secundario

### Hematología

Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar

el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

### Evaluación del hierro

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/ml.

Antes y durante el tratamiento con eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.

Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

### Uso en embarazo y lactancia

Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

### Monitoreo de laboratorio

El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

### Reacciones adversas:

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

Eritropoyetina es bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secuela de la enfermedad de base y no necesariamente atribuibles al tratamiento con Eritropoyetina.

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49) presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con Eritropoyetina. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia  $\geq 5$  %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con Eritropoyetina, que

incluyen: enfermedad cerebro vascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo del miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematológica (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto-infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %), (0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

#### **Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina**

Los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina estuvieron relacionados con el progreso de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual al 10% y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, rash, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos.

El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

#### **Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia**

Los efectos adversos reportados en pacientes con cáncer tratados con Eritropoyetina se corresponden con el estado de la patología de base.

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados 495), se presentaron con incidencia  $\geq 5\%$ , los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %).

En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves relacionados con ior® EPOCIM, que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis/hematoma (0.30 %).

**Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.**

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer.

Los eventos adversos notificados, con incidencia mayor  $\geq 5\%$ , fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior® EPOCIM, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

**Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico**  
**Convulsiones.** La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente del 2.5% en pacientes de diálisis tratados con eritropoyetina. Aunque ésta cifra es realmente baja parece haber una tendencia a que incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

**Eventos trombóticos.** Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con Eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0,25 por paciente/año, incidencia que no es mayor que en los pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado muy raramente eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular embolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes/año.

**Reacciones alérgicas.** No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de Eritropoyetina.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR) en los pacientes tratados con Eritropoyetina.

**Interacciones:** No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con Eritropoyetina altere el metabolismo de otras drogas. No administrar por infusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

**Vía de administración:** Intravenosa, subcutánea

**Dosificación y grupo etario:** Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

**Pacientes con insuficiencia renal crónica**

**Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (iv) ó subcutánea (sc). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para al resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).**

**Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.**

**Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.**

**Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.**

**Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.**

**Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.**

**Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.**

**Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.**

**Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.**

**Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.**

**Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina**

**Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.**

**Dosis de inicio. 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mUI/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.**

**Ajuste de dosis:** no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

**Reducir dosis:** cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

**Incrementar dosis:** cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales. Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

**Dosis de mantenimiento:** después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes.

**Niveles sugeridos de hematocrito:** hematocrito de 30 a 36%.

**Recomendación de suplemento de hierro:** A baja dosis, por vía oral.

**Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia**

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

**Dosis inicial:** Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas). Pediátrico: 600 UI/kg/ semanal intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa ó subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

**Incrementar dosis:** Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial. Pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

**Interrupción del tratamiento:** si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión. Adultos: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Pediátricos: hemoglobina > 14-15 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento.

**Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina:** adultos: bisemanal, por vía oral; pediátrico: dosis oral entre 3-6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento

**Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer.**

**Dosis inicial: A partir de los 7- 15 días de vida, si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 UI/kg/semanal. (300 UI/kg/ 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.**

**Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con eritropoyetina: Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.**

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

**Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10**

### **3.1.3.9 REDDITUX® 500 mg/ 50 mL & 100mg/10mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20113058  
 Radicado : 2016107179 / 2017011524  
 Fecha : 31/01/2017  
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S  
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:  
 Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:  
 Las indicaciones de Redditux™ en Colombia están conforme a las indicaciones aprobadas por Invima para este producto:

\*Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Redditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

\*Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

\*Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

\*Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

\*Redditux™ en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

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

Precauciones y Advertencias:

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

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

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

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

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

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

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones a la infusión:

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

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

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y debe recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

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

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones

atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

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

#### Trastornos cardíacos:

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

#### Toxicidad hematológica:

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

#### Infecciones:

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

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

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

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

#### Neutropenia tardía:

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

#### Reacciones Cutáneas:

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

#### Inmunización:

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

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

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

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

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

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

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

Malignidad:

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

Reacciones Adversas:

Análisis de Efectos Adversos:

Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia  $\geq 10\%$  de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)]; y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%), la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%), y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%) pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderados, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.

En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)], las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)], las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia [global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%); Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL-Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:

EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire, hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y

la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

#### Otros Efectos adversos (EA):

Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando > 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunes TEAEs (incidencia preferido en  $\geq 10\%$  de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido	DRL_RI N = 76		RMP N = 75		Total (Relaciona pacientes con al menos 1 TEAE relacionada con el tratamiento)
	Relacio- nado	No relacionado	Relacio- nado	No relacionado	
<b>Desordenes en sangre y Sistema linfático</b>					<b>65 (43.0%)</b>
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
<b>Investigaciones</b>					<b>30 (19.9%)</b>
recuento de neutrófilos disminuido	9 (11.8)	1 (1.3)	9 (12.0)	0	18 (11.9%)

recuento de glóbulos blancos disminuido	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	18 (11.9%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					<b>21 (13.9%)</b>
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>					<b>17 (11.3%)</b>
Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)
Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>					<b>12 (7.9%)</b>
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					<b>6 (4.0%)</b>
Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)
<b>Trastornos en la piel y tejido subcutáneo</b>					<b>4 (2.6%)</b>
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
<b>Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					<b>3 (2.0%)</b>
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0
<i>Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)</i>					
<b>MedDRA</b>	<b>SOC</b>	<b>DRL_RI</b>	<b>RMP</b>	<b>Total</b>	
<b>Término preferido</b>		<b>N = 76</b>	<b>N = 75</b>	<b>N = 151</b>	
Cetoacidosis diabética		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Hipocalamia		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Hiponatremia		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Síndrome de lisis tumoral		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		<b>0</b>	<b>4 (5.3)</b>	<b>4 (2.6)</b>	
Derrame pleural		0	2 (2.7)	2 (1.3)	
Neumotórax		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Embolia pulmonar		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		<b>2 (2.6)</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>3 (2.0)</b>	

Lesión del sistema nervioso central	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Convulsión	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Mareo	1 (1.3)	0	1 (0.7)
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>2 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.3)</b>
Paro cardíaco	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Infarto de miocardio	1 (1.3)	0	1 (0.7)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>2 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.3)</b>
Fractura de fémur	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Luxación de la articulación	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Dehiscencia de la herida	1 (1.3)	0	1 (0.7)
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>2 (1.3)</b>
Trombosis venosa profunda	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
<b>Investigaciones</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>1 (0.7)</b>
Disminución recuento de leucocitos	0	1 (1.3)	1 (0.7)
<b>Desordenes de la piel y tejido subcutáneo</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>1 (0.7)</b>
Úlcera de la piel	0	1 (1.3)	1 (0.7)

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuencia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento (Rituximab de Dr. Reddy's +CHOP)					
	N(%)	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4	Ciclo5	Ciclo6
Total Aes con la infusión	32(100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8(25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7(21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4(12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradycardia	3(9.38%)	2(6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0

Hipersensibilidad	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Erupción	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Taquicardia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)							

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal <sup>1</sup>	Término preferido <sup>1</sup>	Frecuencia total	Frecuencia por clasificación CTCAE <sup>3</sup>			
		N(%) <sup>2</sup>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionadas con Infusión	493 (100%)	279 (56.59%)	118 (23.94%)	81 (16.43%)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Leucocitopenia	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0

Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía Periférica	12 (2.43%)	11	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0
Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Inflamación de la mucosa	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor de espalda	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de las uñas	5 (1.01%)	5	0	0	0

En general, los efectos adversos observados con Redditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-quimérico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en

comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

#### Primera perfusión:

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

#### Infusiones posteriores:

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentaron en incrementarse a 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

La solución Rituximab preparada debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia deben interrumpir inmediatamente la perfusión. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se deben evaluar la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuados y, por infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax.

En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y resultados de los rayos X de tórax. En este momento, la infusión puede se reanuda a no más de la mitad de la tasa anterior. Si las mismas reacciones adversas graves se producen por segunda

vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente sobre la base de un análisis de caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión responden generalmente a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, la reducción de la dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos se debe aplicar.

Linfoma folicular no Hodgkin:

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

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

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

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

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3

meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

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

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000686 emitido mediante concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.22, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para producto Biotecnológico
- Inclusión en la norma farmacológica para producto biosimilar bajo la norma 6.0.0.0.N10

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.3.10. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20110984  
 Radicado : 2016080942 / 2017018839  
 Fecha : 14/02/2017  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A  
 Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.  
 Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

#### Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

#### Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

#### Artritis Reumatoidea:

- En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

#### Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

#### Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

- Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.
- Pacientes con infecciones graves y activas.
- Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

#### Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean

monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún  $>25 \times 10^9/L$ ). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada

caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

**Trastornos cardiacos:** Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

**Infecciones:** Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

**Infecciones Hepatitis B:** Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

**Neutropenia tardía:** Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

**Reacciones de la piel:** Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

**Vacunación:** Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

**Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea:** No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ , como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún  $>25 \times 10^9/L$ ).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes:  $\geq 1/10$
- Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$
- Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$
- Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$
- Muy raras:  $< 1/10.000$ .

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad. insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab®(Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

#### Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10<sup>9</sup>/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014649, emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.3.6, en el sentido de allegar el plan de gestión del riesgo que permitirá hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.3.11 RESTICEL

Expediente : 20123680  
 Radicado : 2017024436  
 Fecha : 24/02/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones: Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas

Advertencias y precauciones: Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.

- **Lactancia:** No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.
- **Niños y adolescentes:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.
- **Reacciones relacionadas con la infusión:** La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión. Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con

la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún  $> 25 \times 10^9/L$ .

- **Trastornos pulmonares:** Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.
- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ( $> 25 \times 10^9/L$ ). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Resticell debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.
- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Resticell. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Resticell.
- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Resticell requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  o de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ . Siempre que Resticell haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.
- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Resticell en pacientes con infecciones activas.
- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Resticell. A los pacientes portadores

y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Resticell.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva: Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.
- Reacciones cutáneas: En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- Vacunación e inmunizaciones: No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos

Reacciones adversas: Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- Infecciones o infestaciones: Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- Sistema hematopoyético: Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- Psiquiátrico: Depresión y/o ansiedad.
- Sistema Nervioso: Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- Sistema ocular: Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- Sistema auditivo: Acúfenos y/o otalgias.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- Sistema respiratorio: Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).

- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de Metotrexate

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Resticell debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

- La solución para infusión preparada de Resticell no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.
- Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Resticell. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Resticell no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

- Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Resticell en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de Resticell en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 8 días (21 días por ciclo) y durante 6 ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Resticell debe administrarse el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

- Ajuste de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan reducciones de la dosis de Resticell. Cuando se administra Resticell en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de la dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.
- Primera inyección: La velocidad de infusión inicial recomendada para Resticell es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad de infusión puede ser escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

- Infecciones posteriores: Infusiones subsecuentes de Resticell pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimentan un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Resticell (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000/mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.
- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.
- Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

#### Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Resticell.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Resticell. Cuando Resticell se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.
- Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Resticell pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos, y el 80% restante de la dosis total administrada, durante los próximos 60 minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión con Resticell (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000 mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.
- Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m<sup>2</sup> IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m<sup>2</sup> IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.
- Artritis Reumatoidea: 1.000 mg IV EN LOS DÍAS 1 y 15 (en combinación con metotrexate). Pueden ser administrados subsecuentemente cada 24 semanas, basados en la evaluación clínica previa.
- Granulomatosis con poliangiitis: 375 mg/m<sup>2</sup> IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

#### Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.12 FACTOR HUMANO ANTI HEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M 1000 UI

Expediente : 20112546  
 Radicado : 2016101788 / 2017009131  
 Fecha : 26/01/2017  
 Interesado : Baxalta Colombia SAS  
 Fabricante : Baxter Healthcare Corporation

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 1000 UI/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

Contraindicaciones: HEMOFIL M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón.

Advertencias y precauciones:

La identificación de defectos de coagulación tales como la deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Tromboembolismo

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas de hipersensibilidad • incluyendo la anafilaxia. Con Hemofil M, las cuales se han manifestado con broncoespasmo, Disnea, Hipotensión, Dolor en el pecho, edema facial, Urticaria, Erupción cutánea, Enrojecimiento, 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) los cuales, se piensa, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de 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).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (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 las proteínas 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: Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad

Trastornos oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular

Trastornos cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia

Trastornos vasculares: Hipotensión y enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: 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: No han sido desarrollados estudios para evaluar este ítem

Vía de administración: Vía Intravenosa.

Dosificación y grupo etario: 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 VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales. Ver Información para prescribir adjunta. El grupo etario está dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000007, emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017009131

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 1000 UI/vial

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

**Contraindicaciones:** HEMOFIL M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón.

**Advertencias y precauciones:**

La identificación de defectos de coagulación tales como la deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

### Tromboembolismo.

#### Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas de hipersensibilidad • incluyendo la anafilaxia. Con Hemofil M, las cuales se han manifestado con broncoespasmo. Disnea. Hipotensión. Dolor en el pecho, edema facial. Urticaria. Erupción cutánea. Enrojecimiento, 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) los cuales, se piensa, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de 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).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (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 las proteínas 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: Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad**

**Trastornos oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular**

**Trastornos cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia**

**Trastornos vasculares: Hipotensión y enrojecimiento**

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: 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: No han sido desarrollados estudios para evaluar este ítem**

**Vía de administración: Via Intravenosa.**

**Dosificación y grupo etario: 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 VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales. Ver Información para prescribir adjunta. El grupo etario está dirigido a niños y adultos según esquema de dosificación.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017009131 para el producto de la referencia.**

### 3.1.3.13. EQVINOX

Expediente : 20109942  
 Radicado : 2016069110 / 2016190033  
 Fecha : 30/12/2016  
 Interesado : Strenuus Pharma LLC  
 Fabricante : Mylan Laboratories Limited (Sterile Product Division)

Composición: Enoxaparina sódica 20, 40, 60, 80 mg (Enoxaparina de sodio 100 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Profilaxis de enfermedades tromboembólicas de origen venoso, en particular, los que pueden estar asociados con la cirugía ortopédica o general.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes postrados en cama debido a una enfermedad aguda.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con la presencia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ambos.

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, se administra conjuntamente con aspirina.

El tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMEST), que incluye a los pacientes a ser tratados médicamente o con posterior intervención

coronaria percutánea (ICP) en combinación con fármacos trombolíticos (fibrina o no específicos de la fibrina).

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

**Contraindicaciones:** Contraindicado en pacientes con endocarditis bacteriana aguda, hemorragia grave activa y condiciones con alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente, trombocitopenia en pacientes con una prueba de agregación in vitro positivo en presencia de enoxaparina; ulceración gástrica activa o duodenal; hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular; en los pacientes que recibieron heparina para el tratamiento en lugar de la profilaxis, la anestesia locorregional en los procedimientos quirúrgicos electivos está contraindicada.

**Precauciones y Advertencias:**

Las heparinas de bajo peso molecular no se deben utilizar de forma intercambiable ya que difieren en su proceso de fabricación, los pesos moleculares, las actividades específicas anti Xa, unidades y dosificación. Esto da lugar a diferencias en la farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ejemplo, actividad anti-IIa, y las interacciones de plaquetas). Por lo tanto, se requiere especial atención y el cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada especialidad farmacéutica.

La enoxaparina es para ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis.

Como hay un riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también se produce con heparinas de bajo peso molecular, el seguimiento de recuento de plaquetas regular debe ser considerado antes, durante y después del tratamiento con estos agentes. La trombocitopenia si se producen, por lo general aparece entre los días 5 y 21 días después del comienzo de la terapia. Por lo tanto, se recomienda que los recuentos de plaquetas sean medidos antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser cambiado a otra terapia.

La inyección de enoxaparina, como con cualquier otra terapia anticoagulante, debe utilizarse con precaución en los casos de alto potencial de sangrado, tales como: hemostasia deteriorada, antecedentes de úlcera péptica, ictus isquémico, hipertensión

arterial grave no controlada, retinopatía diabética, reciente neurocirugía o cirugía oftalmológica.

Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. Si se produce una hemorragia, y a veces anemia, el origen de la hemorragia se debe investigar y un tratamiento adecuado debe ser instituido.

La heparina puede suprimir la secreción adrenal de aldosterona que conduce a la hiperpotasemia, especialmente en pacientes tales como aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, un potasio plasmático elevado o tomando medicamentos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero generalmente es reversible. El potasio plasmático debe medirse en pacientes con riesgo antes de iniciar el tratamiento con heparina y un monitoreo regularmente a partir de entonces especialmente si el tratamiento se prolonga más allá de unos 7 días.

Anestesia espinal / epidural:

Se han dado casos de hematomas intra-espinales reportados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal / epidural o punción espinal que resulta en la parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son poco frecuentes con regímenes de dosis de enoxaparina sódica de 40 mg al día o más baja. El riesgo es mayor con los regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres permanentes tras una intervención o el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan a la hemostasia, tales como los AINEs. El riesgo también parece ser aumentado por punción neuroaxial traumática o repetida, o en pacientes con antecedentes de cirugía de la columna vertebral o deformidad de la columna vertebral.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia / analgesia epidural, el perfil farmacocinético de la droga debe ser considerado. La colocación y retirada del catéter se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es baja; sin embargo, el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no se conoce.

La colocación o retirada de un catéter deben esperar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una o dos veces al día o 40 mg una vez al día) de enoxaparina, y por lo menos 24 horas después de la administración de la más alta dosis (0,75 mg / kg dos veces al día, 1 mg / kg dos veces al día, o 1,5 mg / kg una vez al día) de la enoxaparina. Los niveles de anti-Xa son aún detectables en estos momentos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial se evitaría. Los pacientes recibiendo la dosis de 0.75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día, no deben recibir la segunda dosis de

enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes de la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, a pesar de que no se puede hacer una recomendación específica del tiempo de una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, considere retrasar esta próxima dosis durante al menos cuatro horas, sobre la base de una evaluación de riesgo-beneficio teniendo en cuenta tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con depuración de creatinina <30 ml / minuto, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de la enoxaparina es más prolongada; considere duplicar el tiempo de remoción de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg / kg / día).

En caso de que el médico decida administrar anticoagulación en el contexto de la anestesia espinal / epidural o punción lumbar, debe ejecutarse la monitorización frecuente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensoriales y motoras (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores), disfunción intestinal y / o de la vejiga. Los pacientes deben ser instruidos para informar a su enfermera o médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospecha de signos o síntomas de hematoma espinal, debe instaurarse urgentemente el diagnóstico y tratamiento, incluyendo la descompresión de la médula espinal.

#### Procedimientos de revascularización coronaria Percutáneos:

Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q y el infarto de miocardio con elevación aguda del ST, tener en cuenta precisamente los intervalos recomendados entre las dosis enoxaparina sódica. Es importante lograr la homeostasis en el sitio de punción después de PCI. Si se utiliza un dispositivo de cierre, la funda puede ser removida inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe ser removida 6 horas después de la última inyección de enoxaparina sódica IV/SC. Si el tratamiento se debe continuar, el próximo esquema de dosis no debería aplicarse antes de 6 a 8 horas después de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento se debe observar por si hay signos de sangrado o formación de hematomas.

Para algunos pacientes con embolia pulmonar (por ejemplo, aquellos con inestabilidad hemodinámica severa) el tratamiento alternativo como la trombolisis o cirugía puede estar indicado.

#### Prótesis valvulares cardíacas:

No se han realizado estudios adecuados para evaluar el uso seguro y eficaz de enoxaparina sódica en la prevención de la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Las dosis profilácticas de enoxaparina no son suficientes para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Los factores de confusión, incluidas las enfermedades subyacentes y los datos clínicos insuficientes, limitan la evaluación de estos casos. Los fracasos terapéuticos se han reportado en las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas con dosis plenas del anticoagulante. El uso de enoxaparina sódica no puede ser recomendado para este fin.

**Hemorragia en los ancianos:** No se observa incremento en la frecuencia de sangrado en la vejez dentro de los intervalos de dosis profilácticas. Los pacientes ancianos (especialmente pacientes de ochenta años de edad y mayores) pueden tener un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos de dosis terapéuticas. En el tratamiento de la crisis aguda del infarto con elevación segmento ST (STEMI), se observó un aumento en los eventos hemorrágicos en pacientes de 65-75 años que sugieren que estos pacientes pueden estar particularmente en riesgo de sangrado. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal, se produce un aumento en la exposición a la enoxaparina lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que la exposición a enoxaparina es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<30$  ml / min) se recomiendan ajustes entre los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) y leve (depuración de creatinina 50-80 ml / min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. En el tratamiento infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), los datos son limitados en pacientes con niveles de creatinina superiores a los 220 y 175 mmol / L para los hombres y mujeres, respectivamente.

**Bajo peso corporal:** En las mujeres con bajo peso ( $<45$  kg) y hombres con bajo peso ( $<57$  kg), un aumento en la exposición a la enoxaparina se ha observado dentro de los intervalos de dosis profilácticas (no ajustado al peso), lo que puede conducir a una mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda una monitorización clínica cuidadosa en estos pacientes.

**Pacientes obesos:**

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ( $IMC > 30$  kg / m<sup>2</sup>) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para ajustar la dosis. Estos pacientes

deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de enfermedad tromboembólica.

**Monitoreo:** La evaluación de riesgos y el seguimiento clínico son los mejores predictores del riesgo de hemorragia potencial. Por lo general, no se requiere una monitorización rutinaria de la actividad anti-Xa. Sin embargo, monitorización de la actividad anti-Xa podría ser considerada en aquellos pacientes tratados con HBPM que también tienen ya sea un aumento del riesgo de sangrado (tales como aquellos con insuficiencia renal, ancianos y los extremos de peso) o están sangrando activamente.

**Pruebas de laboratorio:**

A las dosis utilizadas para profilaxis de tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente en las pruebas del tiempo de sagrado y las pruebas globales de coagulación sanguínea, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, pueden ocurrir aumentos los TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) y ACT (tiempo de coagulación activado). Los aumentos de TTPA y ACT no están correlacionadas linealmente con el aumento de la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son adecuados y fiables para el seguimiento de la actividad de la enoxaparina sódica

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y reportados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ ); muy raras ( $<1 / 10.000$ ) o no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se designan con una frecuencia de "no conocida".

**Hemorragias:**

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuente. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos<sup>1</sup>). Algunos de estos casos han sido mortales.

Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento con enoxaparina en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o el uso concomitante de

medicamentos que afectan la hemostasia. El origen de la hemorragia se debe investigar y debe instituirse un tratamiento adecuado.

Clase sistema- órgano	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
MedDRA					
<i>Trastornos Vasculares</i>	<i>Muy frecuentes: Hemorragia*</i>  <i>Raras: Hemorragia Retroperiton ea</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i>	<i>Muy frecuentes: Hemorragia*</i>  <i>Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i>  <i>Raras: Hemorragia retroperito-neal</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i>  <i>Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal</i>

\*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

<sup>1</sup>En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina  $\geq 2$  g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores

Trombocitopenia y trombocitosis:

Clase sistema- órgano	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (IM) de miocardio sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
MedDRA					

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis*  <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis*  <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis*  Trombocitopenia  <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia  Inmunoalérgica
--	---	--	---	--	---

\* Incremento de plaquetas > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos - sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase sistema-órgano MedDRA	Todas las indicaciones
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Frecuentes:</i> Reacción alérgica  <i>Raras:</i> Reacción anafilactoide / anafiláctica (ver también Experiencia post-comercialización).
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Aumento de enzimas hepáticas  (principalmente transaminasas**)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> <i>Frecuentes:</i> Urticaria, prurito, eritema	<i>Frecuentes:</i> Urticaria, prurito, eritema  <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis bullosa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Frecuentes:</i> Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*  <i>Poco frecuentes:</i> Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección

Investigaciones	Raras: Hipercaliemia
-----------------	----------------------

\*: Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

\*\* : Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la enoxaparina inyección. Las reacciones adversas se derivan de notificaciones espontáneas y, por tanto, la frecuencia de muestra "no sabe" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunitario
  - Reacción anafiláctica / anafiláctica incluyendo shock
- Trastornos del Sistema Nervioso
  - Dolor de cabeza
- Trastornos vasculares
  - Los casos de hematoma espinal (o hematoma neuroaxial) han sido reportados con el uso concurrente de inyección de enoxaparina sódica, así como la anestesia espinal / epidural o punción espinal. Estas reacciones han dado lugar a diferentes grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
  - Anemia hemorrágica
  - Los casos de trombocitopenia inmuno-alérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se vio complicada por infarto orgánico o isquemia de miembros.
  - Eosinofilia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- La vasculitis cutánea, necrosis de la piel por lo general se producen en el lugar de la inyección (estos fenómenos han sido por lo general precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas).

El tratamiento con inyección de enoxaparina sódica debe interrumpirse.

- nódulos en lugar de inyección (nódulos inflamatorios, que son quistes cerrados de enoxaparina).

Ellos se resuelven después de unos pocos días y no deben causar la interrupción del tratamiento.

- Alopecia

- Trastornos Hepatobiliares

- Lesión hepática hepatocelular

- Lesión hepática colestásica

- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

- Osteoporosis después de la terapia a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones:

Se recomienda que los agentes que afectan a la hemostasia se deben interrumpir antes de la terapia con enoxaparina, menos que su uso sea esencial, tales como: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico, AINEs incluyendo ketorolaco, dextrano y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Si la combinación no se puede evitar, la enoxaparina se debe utilizar con un seguimiento clínico y de laboratorio cuidadoso.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa:

En los pacientes con un riesgo bajo a moderado de tromboembolismo venoso la dosis recomendada es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día mediante inyección subcutánea por 7 a 10 días, o hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. En pacientes

sometidos a cirugía, la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 2 horas antes de la cirugía. En los pacientes con un riesgo más alto, como en la cirugía ortopédica, la dosis debe ser de 40 mg (4.000 UI) al día mediante inyección subcutánea, la dosis inicial se administra aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg (4.000 UI) una vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante un mínimo de 6 días y se continúa hasta el retorno a la deambulación plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento del tromboembolismo venoso:

La enoxaparina sódica inyectable debe administrarse por vía subcutánea como una sola inyección diaria de 1,5 mg / kg (150 UI / kg). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe generalmente durante al menos 5 días y hasta que se establezca la anticoagulación oral adecuada

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg enoxaparina sódica / inyección cada 12 horas mediante inyección subcutánea, administrada simultáneamente con ácido acetil salicílico por vía oral (100 a 325 mg una vez al día).

El tratamiento con enoxaparina sódica inyectable en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un único bolo IV de 30 mg más 1 mg / kg dosis SC seguido por 1 mg / kg administrada SC cada 12 horas (100 mg max para las primeras dos únicas dosis, seguido de 1 mg / kg dosis para las dosis restantes). Para la dosis en pacientes  $\geq 75$  años de edad: Posología y forma de administración: Ancianos.

Cuando se administra en combinación con un trombolítico (fibrino-específico o no fibrino específico) la enoxaparina sódica debe administrarse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como sean identificados que cursan IAMEST y mantenido bajo (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

Para los pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): Si la última administración subcutánea de enoxaparina sódica se le dio en menos de 8 horas antes de inflado del balón, no se necesita una dosificación adicional. Si la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de inflado del globo, un bolo IV de 0,3 mg / kg de enoxaparina sódica debe ser administrado.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

Una dosis equivalente a 1 mg / kg (100 UI / kg) introducido en la línea arterial al comienzo de una sesión de diálisis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas. Si se encuentran anillos de fibrina, tal como después de una sesión más larga de lo normal, una dosis adicional de 0,5 a 1 mg / kg (50 a 100 UI / kg) puede ser determinada. Para los pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis debe ser reducida a 0,5 mg / kg (50 IU / kg) para el acceso vascular doble o 0,75 mg / kg (75 IU / kg) para el acceso vascular individual.

Pacientes Mayores:

Para el tratamiento de la Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST en los pacientes de edad avanzada  $\geq 75$  años de edad, no utilice un bolo intravenoso inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg / kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg durante las primeras dos únicas dosis, seguido de 0,75 mg / kg de dosis para las dosis restantes).

Para otras indicaciones, ajustes de dosis no son necesarias en los ancianos, a menos que se deteriore la función renal.

Niños: No se recomienda, dosis no establecidas.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<30$  ml / min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a enoxaparina sódica es significativamente mayor en esta población de pacientes:

Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1,5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes $< 75$ años	

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día  (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día  (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes $\geq$ 75 años	
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial  (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial  (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

### Ajuste de la dosis para los intervalos de dosis profilácticas

Posología estándar	Insuficiencia renal grave
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de las dosis recomendadas no se aplican a la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal moderada y leve:

Aunque no hay ajustes de dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) o insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml / min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal / epidural:

Para los pacientes que reciben anestesia epidural.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener precaución.

Peso corporal:

No hay ajustes de dosis recomendados en obesidad o bajo peso corporal.

La inyección de enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, el tratamiento de la trombosis venosa profunda o para el tratamiento de la angina de pecho inestable, infarto de miocardio agudo sin onda Q e infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST); a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis; y por medio de la inyección intravenosa (bolo) a través de una vía intravenosa única de la dosis inicial de

indicación aguda IAMEST y antes de la ICP cuando sea necesario. No se debe administrar por vía intramuscular.

Para evitar pinchazos accidentales con agujas después de la inyección, las jeringas precargadas están equipadas con un sistema de seguridad automático.

Técnica de inyección subcutánea:

La jeringa desechable precargada está lista para su uso inmediato. La enoxaparina sódica inyectable debe administrarse cuando el paciente está acostado por inyección subcutánea profunda. La administración debe alternarse entre la pared abdominal izquierda y derecha anterolateral o posterolateral. Toda la longitud de la aguja debe ser introducida verticalmente en un pliegue de la piel entre los dedos pulgar y el dedo índice. El pliegue de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección se haya completado.

Una vez que el émbolo está totalmente presionado hacia abajo el dispositivo de seguridad se activa automáticamente. Esto protege la aguja usada.

Nota: El émbolo tiene que ser presionado hacia abajo todo el camino para que el dispositivo de seguridad se active.

No frote el lugar de la inyección después de la administración.

Técnica de inyección Intravenosa (bolo) (solamente para la indicación aguda IAMEST):

Para la inyección intravenosa, o bien el vial multidosis o 60 mg, 80 mg o 100 mg en jeringas precargadas se pueden utilizar. La enoxaparina sódica debe administrarse por vía intravenosa. No se debe mezclar o coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con todos los demás medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe ser lavado con una cantidad suficiente de solución salina o solución de dextrosa antes de y después de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para borrar el puerto del fármaco. La enoxaparina sódica se puede administrar de manera segura con solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa precargada graduada de enoxaparina sódica (60, 80 o 100 mg), se debe expulsar el volumen excesivo y retener solamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. La dosis de 30 mg a continuación, se puede inyectar directamente en un sitio de inyección en la línea intravenosa.

- Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de la inserción del globo

Para pacientes que están siendo manejados con una intervención coronaria percutánea (ICP), un bolo adicional IV de 0,3 mg / kg se va a administrar si la última administración SC se le dio más de 8 horas antes de inflado del balón.

Con el fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir la droga a 3 mg / ml.

Para obtener una solución de 3 mg / ml, usando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina de sodio, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (es decir, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) como sigue:

Retirar 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y desechar el líquido. Inyectar el contenido completo de la enoxaparina 60 mg jeringa prellenada de sodio en 20 ml del restante en la bolsa. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa. Retirar el volumen requerido de solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa (usando un sitio de inyección apropiado o puerto).

Después de que se completó la dilución, el volumen a inyectar puede ser calculada usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o el uso de la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de su uso y descartar cualquier solución restante inmediatamente después de su uso.

Volumen a ser inyectado a través de la línea intravenosa una vez completada la dilución

Peso (kg)	Dosis requerida (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5

90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10
105	31.5	10.5
110	33	11
115	34.5	11.5
120	36	12
125	37.5	12.5
130	39	13
135	40.5	13.5
140	42	14
145	43.5	14.5
150	45	15

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012485 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.3.14. ENOXALOW

Expediente : 20007984  
 Radicado : 2015113723  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular. Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

#### Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombofilia en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombofilia. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

### Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

### Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

## Dosificación y Grupo Etario:

### Dosificación:

#### Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

#### Administración por vía subcutánea

##### Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

##### Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

## 2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

### Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

## 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow® (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

### Poblaciones Especiales:

#### Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

#### Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

### Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado preseta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

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

### 3.1.3.15. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025  
 Radicado : 2015123605  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- Hemorragias: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera

péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

- Hemorragias en ancianos: Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- Peso corporal: En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.
- **Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea:** Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- **Embarazo y lactancia:** Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- **Otros:** El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.
- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo

moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

• Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

• Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

• Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

• Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o

a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica está incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solución inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

### 3.1.3.16. CLENOX<sup>®</sup>

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050  
 Radicado : 2015029532 / 2015146620  
 Fecha : 11/03/2015  
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica

Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica  
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desordenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.
- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.
- Alegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos

los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.

- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

### 3.1.3.17. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488  
Radicado: 2015167018  
Fecha: 04/08/2016  
Interesado: Tecnoquímicas S.A.  
Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab  
Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- \* En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.

- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
  
- \* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

#### Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

#### Artritis reumatoidea (AR):

\*En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

\*Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

#### Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

#### Contraindicaciones:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

#### Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- \* Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

### Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
  
- \* Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- \* Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

### Precauciones y Advertencias:

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la

cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que

desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrolisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse

el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBc+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

#### Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los

pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

#### Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

#### Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

#### Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

#### Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

#### Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis

Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

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

- \* Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- \* Infecciones.
- \* Eventos cardiovasculares.
- \* Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

**Infecciones:**

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

**Trastornos hematopoyéticos:**

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida:

Neutropenia tardía.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.  
 Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.  
 Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:  
 Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:  
 Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:  
 Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.  
 Poco frecuentes: Disgeusia.  
 Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.  
 Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:  
 Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.  
 Muy Raras: Pérdida grave de visión.  
 Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:  
 Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.  
 Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.  
 Raras: Acontecimientos cardíacos graves.  
 Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:  
 Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.  
 Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:  
 Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.  
 Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia Raras: Afección pulmonar intersticial.  
 Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.  
 Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

#### Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

#### Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

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

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

#### Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

#### Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

#### Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un transplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

#### Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/L$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/L$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

#### Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

#### Sistema respiratorio:

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

#### Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado

mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab.

En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de

cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Y muy raras  $\leq 1/10.000$ .

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte

#### Infecciones:

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

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B: La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

#### Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

#### Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

**Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM):**

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM):

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y



a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m<sup>2</sup> el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea  $> 25 \times 10^9/l$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de  $500\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

#### Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

#### Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/2015

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.18. OFTINAL

Expediente : 20106504  
 Radicado : 2016029193 / 2016144052  
 Fecha : 12/10/2016  
 Interesado : Laboratorio Lafranco S.A.S  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

#### Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravitreas se han asociado con endooftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravitrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.

- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

#### Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

a. Muy frecuentes ( $> 1/10$ ): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ( $> 1/100 < 1/10$ ): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifiestas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ( $> 1/1000 < 1/100$ ): Ceguera, endooftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

#### Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.
2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica
- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
  - El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.3.19. BLAUMUNO

Expediente : 20102584  
 Radicado : 2016160792  
 Fecha : 11/11/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
  - Inmunodeficiencia variable común
  - inmunodeficiencia combinada grave
  - Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
  - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
  - Síndrome de Guillain Barré.
  - Enfermedad de Kawasaki.
  - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

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

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob 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 con información que relacione el paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales:

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardiaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
  - Trastorno trombofílico adquirido congénito
  - Antecedentes de enfermedad vascular,
  - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
  - Necrosis tubular aguda
  - Nefropatía tubular proximal
  - Nefrosis osmótica

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

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

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

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el trascurso de varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con 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 ,l/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 monitorearse 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 ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

### Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

### Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

### Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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

### Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

### Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

### Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

### Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.9.20. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822  
 Radicado : 2016159772  
 Fecha : 10/11/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1<sup>1,2</sup>, 5<sup>1,2</sup>, 6B<sup>1,2</sup>, 7F<sup>1,2</sup>, 9V<sup>1,2</sup>, 14<sup>1,2</sup> y 23F<sup>1,2</sup>, y 3 microgramos de los serotipos 4<sup>1,2</sup>, 18C<sup>1,3</sup> y 19F<sup>1,4</sup>

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nhti), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como

el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.

- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

#### Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™. Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la

coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como

el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.21. AVEGRA®

Expediente : 20119562  
 Radicado : 2016170742  
 Fecha : 29/11/2016  
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.  
 Fabricante : Biocad S.A.C.

Composición:

Cada Vial por 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab  
 Cada Vial por 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

**Carcinoma de colon o recto**

Avegra® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

**Cáncer de mama**

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclina. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclina como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina

**Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas**

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

#### Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

#### Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

#### Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el

tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

#### Precauciones y advertencias:

##### Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

##### Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

##### Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

##### Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

### Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

### Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado.

No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamentosa significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

#### Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

#### Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

### Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

### Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

### Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los

pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

#### Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

#### Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

#### Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y odontología preventiva apropiada antes de iniciar el tratamiento con Avegra. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, en lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

#### Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

#### Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

#### Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

#### Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

#### Reacciones adversas: No informa

#### Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab

en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

#### Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

#### Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

#### Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

#### Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

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

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

**Glioblastoma**

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

**Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo**

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

#### Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

#### Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

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 establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Version 1\_ Basado en PiL versión 3 06.10.2016
- Información para prescribir Version 1\_ Basado en SmPC versión 3 06.10.2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.3.22. JINTROLONG

Expediente : 20111141  
 Radicado : 2016082956 / 2016177402  
 Fecha : 12/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
 Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADNr) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

**Contraindicaciones:**

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

**Precauciones y advertencias:**

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.
- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con JINTROLONG debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con JINTROLONG.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitorio sobre el JINTROLONG.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con JINTROLONG.

- A veces el JINTROLONG puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con JINTROLONG.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de JINTROLONG. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

#### Reacciones adversas:

##### Reacciones adversas Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ )

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de JINTROLONG, y, se debe iniciar el

reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de JINTROLONG. Generalmente, cuando JINTROLONG se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m<sup>2</sup> de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.3.23. MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833  
 Radicado : 2016091853 / 2016174669  
 Fecha : 06/12/2016  
 Interesado : Akar Colombia S.A.S  
 Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

#### Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab  
 Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

#### Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:  
 Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
  - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.
  - b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
  - c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
  - d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

#### Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

#### Precauciones y advertencias:

#### Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa

de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones

adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente. Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

#### Trastornos cardiacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardiacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardiacos y/o quimioterapia cardiotoxicas se debe monitorear de cerca.

#### Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/l$  y/o recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$  como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

#### Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y

organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

#### Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

#### Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

#### Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

#### Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias

malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia  $\geq 25\%$ ) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardiacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardiaca congestiva o casos cardiacos severos (insuficiencia cardiaca,

infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

#### Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó Pneumocystis jirovecii.

#### Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anomalías hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con

una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

#### Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado  $\frac{3}{4}$  fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

#### Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

#### Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos

tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrolisis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático,

vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertonía, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrío, escalofrío.

#### Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

#### Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

### Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

### Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

### Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

### Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m<sup>2</sup> como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.
- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular Administrar una vez a la semana por 4 dosis.
- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m<sup>2</sup> el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes  $\geq 5000/\text{mm}^3$  antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.4.1 TIBOLONA + VITAMINA D3

Expediente : 20122296  
 Radicado : 2017008343  
 Fecha : 25/01/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Tibolona 2,5 mg, Vitamina D3 (colecalfierol) 1000 UI

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia.
- Prevención de la pérdida posmenopáusica de la densidad mineral ósea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalciuria.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Pacientes con hemorragia uterina anormal no estudiada
- No debe administrarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Advertencias y precauciones:

- No se recomienda su administración en pacientes durante la peri menopausia ya que puedes causar irregularidades en la menstruación.

- La Tibolona condiciona menor circulación de HDL, lo que es desfavorable en cuanto puede condicionar una mayor incidencia de eventos adversos de tipo cardiovascular, por tanto, no debe administrarse en pacientes con trastornos lipídicos o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
- Existe el riesgo de presentar eventos tromboembólicos por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo.
- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función , aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes con suplementación simultánea de calcio.

Reacciones adversas: Los eventos adversos principalmente reportados con el uso de Tibolona son:

- Leucorrea
- Dolor abdominal
- Aumento de peso
- Sangrado vaginal
- Mastodinia

Sin embargo, el sangrado vaginal y el dolor mamario son significativamente menos comunes con Tibolona que con TRH convencional.

Eventos adversos como hirsutismo y acné son raros.

Eventos adversos reportados en un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, doble ciego, realizado por Swanson S G y colaboradores, con una dosis de Tibolona 2,5 mg diarios, 1,25 mg diarios y placebo, respectivamente:

Cefalea: 13,5% - 13,2% - 9,0%

Infecciones del tracto respiratorio superior: 6,3% - 7,4% - 6,7%

Náuseas: 4,8% - 5,9% - 3,0%  
 Dolor mamario: 4,8% - 5,1% - 3,7%  
 Espasmos uterinos: 6,3% - 4,4% - 0,7%  
 Distensión abdominal: 1,6% - 5,1% - 2,2%  
 Prurito genital: 3,2% - 5,1% - 0,7%

En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes (>1/1000 a <1/100) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras (>1/10000 a <1/1000) como prurito, rash y urticaria.

#### Interacciones:

- No debe administrarse Tibolona con otras TRH, y es preferible evitar su uso concomitante con los siguientes medicamentos: Warfarina (ya que potencia su efecto anticoagulante), Rifampicina, Carbamazepina, Primidona, Fenitoína. Barbitúricos y Midazolam.
- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreuro de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxitaminaD-1-hidroxilasa.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y grupo etario: Administración y Posología:

La pauta de administración del Tibolona + Vitamina D3 2,5 mg/1.000 UI oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica para la nueva asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017008343

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación que permitan hacer un adecuado balance del riesgo beneficio dado que lo presentado se refiere a las propiedades de los principios activos individualmente.

### 3.1.4.2. DOLONEUROBION® GRAGEAS DOLONEUROBION® FORTE DOLONEUROBION® RETARD

Expediente : 20122182  
Radicado : 2017006829  
Fecha : 23/01/2017  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada gragea contiene 50mg de Clorhidrato de tiamina + 50mg de Clorhidrato de piridoxina + 0.25mg de Cianocobalamina + 50mg de Diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Grageas

Indicaciones: Dolor lumbar agudo, no asociado a discopatías

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Policitemia vera. La vitamina B12 no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico). Úlcera ácido-péptica gastroduodenal. En pacientes cuyos ataques de asma bronquial, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico o sus derivados.

Discrasias Sanguíneas, estados hemorrágicos o lesiones hepáticas

Advertencias y precauciones: En pacientes con enfermedad cardiovascular, el diclofenaco puede producir retención líquida y trastornos de coagulación. No se recomienda la administración de diclofenaco con otros AINES. En pacientes deshidratados aumenta el riesgo de toxicidad renal. Se debe administrar con precaución

en pacientes con trastornos renales y hepáticos por constituir las vías de eliminación y metabolismo respectivamente. No se administre durante el embarazo y la lactancia.

**Reacciones adversas:** La administración de megadosis de piridoxina puede producir ciertos síndromes neuropáticos sensoriales, sin embargo los estudios histopatológicos no han demostrado que tales síndromes estén relacionados con algún grado de degeneración neuronal. Cuando se suspende la piridoxina mejora paulatinamente la disfunción neuronal hasta que los pacientes se recuperan por completo. Erupción cutánea y otras reacciones de hipersensibilidad se han reportado. Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, flatulencia, anorexia. Rara vez hemorragia gastroduodenal, hematemesis, ulceración, perforación, diarrea sanguinolenta. Ocasionalmente colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, gingivoestomatitis, lesiones esofágicas, glositis, estreñimiento.

**Interacciones:** La tiamina puede aumentar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares, desconociéndose su importancia clínica. El fosfato de piridoxal refuerza la descarboxilación periférica de levodopa y reduce su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La administración concomitante de carbidopa con levodopa previene este efecto de la piridoxina. El ácido ascórbico puede destruir cantidades importantes de vitaminas B12 en condiciones in vitro, por lo que esta posibilidad deberá ser considerada cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico de manera concomitante a la vitamina B12 por vía oral. La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar la respuesta hematopoyética de la vitamina. La prednisona aumenta la absorción de vitamina B12. La administración simultánea de diclofenaco con preparados a base de litio o digoxina o con diuréticos ahorradores de potasio, puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. La utilización concomitante con otros AINES puede incrementar el riesgo de efectos secundarios adversos. Se debe practicar vigilancia estrecha en pacientes tratados con anticoagulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos, 3 grageas diarias por 3 días

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para la nueva asociación, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información presentada no es suficiente para desvirtuar los criterios manifestados

en Actas anteriores. La revisión sistemática que se aporta como nueva información se basa en evidencia con moderado a alto riesgo de sesgo y la variable de desenlace que se utiliza como criterio de eficacia no es la más apropiada para concluir sobre la real utilidad de la asociación frente a la terapia analgésica convencional. Por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales que permitan evaluar la seguridad y eficacia del producto.

### 3.1.4.3 17-BETA ESTRADIOL + PROGESTERONA

Expediente : 20123329  
 Radicado : 2017019763  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1mg de 17-beta estradiol + 100mg de progesterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia en mujeres no histerectomizadas
- Prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres con útero intacto.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer de seno o neoplasia dependiente de estrógenos.
- Enfermedad tromboembólica venosa o embolia pulmonar activas o antecedente de estas condiciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial (Evento cerebrovascular, ECV) o Infarto del Miocardio (IM) activa o reciente (menor o igual a un año previo).
- Enfermedad o disfunción hepática.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.

Advertencias y precauciones:

- El consumo de estrógenos, en este caso el estradiol, aumenta el riesgo de presentar cáncer de endometrio, por lo cual es pertinente hacer seguimiento cercano de las pacientes que consuman medicamentos que contengan este compuesto y que no hayan sido sometidas a histerectomía. Se deberá tomar

biopsia del tejido, principalmente en mujeres con sangrado vaginal anormal. Se recomienda como método preventivo, la administración conjunta de un progestágeno que ayudará a disminuir el riesgo de presentar cáncer de endometrio, no obstante el uso de progestinas puede condicionar un mayor riesgo de presentar cáncer de seno.

- El uso de estrógenos en la endometriosis, conlleva a exacerbación de la misma, por lo cual es recomendable que se haga junto a un progestágeno.
- El estudio realizado por la WHI (Women's Health Initiative) demostró que la combinación de estrógenos y progesterona condicionaba mayor riesgo de presentar cáncer de seno versus el uso de solo estrógenos. La presentación de esta patología, a su vez, depende del tiempo de exposición de la paciente al medicamento, es decir, a mayor tiempo de consumo, mayor será el riesgo de desarrollar esta neoplasia.
- El sub estudio de WHI demostró que la combinación aumenta el riesgo de cáncer de ovario, con riesgo relativo (RR) de 1.58 (0.77-3.24), con intervalo de confianza (IC) del 95%, no obstante, este dato no fue estadísticamente significativo, por lo cual se requieren más estudios para corroborar estos resultados.
- El mismo estudio de la WHI, demostró que la combinación aumenta el riesgo cardiovascular (IM, ECV), la incidencia de cáncer de seno invasivo, de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, por lo que se deberá tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo o alguna afección relacionada con las mencionadas.
- Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se deberá tener en consideración si una paciente cursa con enfermedades que afecten el sistema vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) y aquellas que afecten el sistema venoso (enfermedades tromboembólicas como trombosis venosa profunda/TVP, obesidad, LES).
- Se ha visto que mujeres posmenopáusicas en tratamiento con la combinación podrían desarrollar demencias con mayor facilidad.
- Con respecto a la vesícula biliar, existe un riesgo 2-4 veces superior de presentar enfermedad requirente de cirugía en mujeres posmenopáusicas recibiendo estrógenos.
- En pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea puede inducir hipercalcemia severa. Si esto ocurre, suspender y tomar medidas para disminuir los niveles.
- Trombosis de vasculatura retiniana se ha reportado en pacientes recibiendo estrógenos, por lo cual cualquier trastorno deberá ser estudiado y en presencia de hallazgos deberá suspenderse el medicamento temporal o permanentemente según la gravedad del hallazgo.
- En pacientes con hipertrigliceridemia conocida se ha visto asociado a un mayor riesgo de aumento de los triglicéridos que podría complicarse en pancreatitis.
- Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues el metabolismo del medicamento se verá alterado, afectando la eficacia clínica.

- Con el consumo de este medicamento, habrá un aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TGB), condición que en pacientes con función normal se compensa fácilmente aumentando la producción de hormonas, pero en aquellos dependientes de terapia de reemplazo hormonal, es necesaria la modificación de la dosis y monitorización cercana.
- Existe la posibilidad de cierto grado de retención de líquidos, así que enfermedades asociadas a esta patología, como falla cardiaca o renal, requieren de especial atención cuando se les formule estrógenos.
- Existe el riesgo de exacerbación de ciertas condiciones: Asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, LES, hemangiomas hepáticos.
- Es importante tener en cuenta que puede alterar ciertos parámetros al momento de realizar laboratorios: Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina y de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el número de factores de la coagulación II, VII, VIII, IX, X, XII, complejos VII-X, II-VII, y trombo globulina beta; disminución en la actividad de la antitrombina III; mayores niveles de fibrinógeno y plasminógeno. Aumento de la TBG. Otras proteínas fijadoras también pueden estar elevadas como CBG (globulina fijadora de corticoesteroides), SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales).
- Puede haber aumento de los niveles plasmáticos de HDL y triglicéridos, con disminución de los niveles de LDL.
- Se ha reportado alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Puede inducir Test de metirapona reducido.
- En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración y en caso que sea imperativo su uso, se deberá realizar monitoreo cercano y estricto.
- Se debe suspender su uso 4-6 semanas previas en pacientes que vayan a ser sometidas a cirugías que aumenten el riesgo de trombo embolismo o durante periodos prolongados de inmovilización.
- El uso concomitante de estrógenos y progestinas, ha demostrado aumento de mamografías anormales que requieren evaluación complementaria.
- Si hay pérdida súbita parcial o completa de la visión, o proptosis súbita, diplopía o migraña, suspender el medicamento.
- Antes de iniciar el manejo con estos principios activos, es recomendable realizar examen físico que se enfoque en el seno y órganos pélvicos, como también prueba de Papanicolaou.
- Pacientes con depresión clínica deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de empeoramiento clínico, se deberá suspender el uso de progesterona.
- Existe el riesgo de presentar mareo transitorio, en tal caso deberán tener especial precaución mientras la conducción de vehículos o la operación de maquinaria

#### Reacciones adversas:

#### Sistema genitourinario:

- Cambios en los patrones de sangrado vaginal o presencia de hemorragia uterina anormal, manchados, dismenorrea.

- Aumento del tamaño de leiomioma uterino.
- Vaginitis (incluye candidiasis).
- Leucorrea.
- Cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.
- IVU.
- Resequedad vaginal.

#### Tejido mamario:

- Sensibilidad en los senos
- Aumento del tamaño
- Mastalgia
- Secreción en los pezones
- Galactorrea
- Cambios fibroquísticos
- Cáncer de seno

#### Cardiovascular:

- Trombosis venosa profunda y superficial
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Infarto del miocardio
- ECV (evento cerebrovascular)
- Aumento de la presión arterial
- Angina pectoris
- Eretismo cardiaco

#### Gastrointestinal:

- Náuseas
- Vómito
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Ictericia colestásica
- Mayor incidencia de enfermedades de la vesícula biliar
- Pancreatitis
- Aumento de los hemangiomas hepáticos
- Constipación y dispepsia
- Rectorragia

#### Piel:

- Cloasma o melasma
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Erupción hemorrágica
- Pérdida de cabello

- Hirsutismo
- Prurito
- Rash
- Acné

#### Ojos:

- Trombosis de la vasculatura retiniana
- Pronunciamiento de la curvatura corneal
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos visuales

#### Sistema Nervioso Central:

- Cefalea
- Migraña
- Mareo
- Somnolencia
- Depresión mental
- Corea
- Irritabilidad
- Cambios en el estado de ánimo
- Exacerbación de la epilepsia
- Demencia
- Trastornos del habla
- Dificultad para la concentración
- Hipertonía

#### Misceláneas:

- Cambios en el peso
- Menor tolerancia a los carbohidratos
- Empeoramiento de la porfiria
- Edema
- Artralgias
- Calambres en los miembros inferiores
- Cambios en la libido
- Urticaria
- Angioedema
- Reacción anafiláctica o anafilactoide
- Hipocalcemia
- Exacerbación de asma
- Aumento de los triglicéridos
- Trastornos respiratorios
- Fiebre
- Linfadenopatía

Interacciones: Los medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir
- Jugo de toronja/pomelo

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia.

Administración y Posología: La pauta de administración de 17-beta-estradiol 1 mg + Progesterona 100 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente antes de dormir. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación Farmacológica para la nueva asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017019763

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe enviar estudios clínicos con la asociación en las concentraciones propuestas para las indicaciones solicitadas, dado que lo allegado se refiere a las propiedades de los principios por separado lo cual no permite hacer una evaluación adecuada del producto.

### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.5.1 DENSIMET

Expediente : 20122667  
Radicado : 2017012209  
Fecha : 01/02/2017  
Interesado : Novamed S.A

Composición:

Cápsula Dura con Contenido Líquido contiene 1000 UI de Vitamina D3

Cápsula Dura con Contenido Líquido contiene 2000 UI de Vitamina D3

Cápsula Dura con Contenido Líquido contiene 7000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia y deficiencia de Vitamina D

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Advertencias y precauciones: Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D. Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol. Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: como arritmia

cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias. Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos. Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina. Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Reacciones adversas: Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones: Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal. Antiepilepticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: 7000 UI y 10.000 UI: Adultos: una cápsula una vez a la semana

1000 y 2000 UI: una cápsula una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

**Cápsula dura con contenido líquido contiene 1000 UI de Vitamina D3**

**Cápsula dura con contenido líquido contiene 2000 UI de Vitamina D3**

**Cápsula dura con contenido líquido contiene 7000 UI de Vitamina D3**

**Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido**

**Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D**

**Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.**

**Advertencias y precauciones: Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D. Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del**

**colecalfiferol. Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías:** como arritmia cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias. **Cálculos Renales:** Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos. **Pacientes en tratamiento con digitálicos:** Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina. **Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D,** como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

**No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente**

**Reacciones adversas: Metabólicas:** Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

**Interacciones: Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales):** El colecalfiferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal. **Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona):** Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

**Digoxina:** Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

**Ketoconazol:** Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de

los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colestiferol en sus metabolitos activos.

**Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol).** Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y grupo etario: 7000 UI y 10.000 UI: Adultos: una cápsula una vez a la semana 1000 y 2000 UI: una cápsula una vez al día**

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

**Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10**

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

### 3.1.5.2 **NAVELBINE® 20 mg CÁPSULA BLANDA. NAVELBINE® 30 mg CÁPSULA BLANDA**

Expediente : 20123351  
Radicado : 2017020081  
Fecha : 16/02/2017  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada Cápsula blanda contiene 27.70 mg de vinorelbina ditartrato, equivalente a 20mg de Vinorelbina base.

Cada Cápsula blanda contiene 41.55 mg de vinorelbina ditartrato, equivalente a 30mg de Vinorelbina base.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Navelbine oral está indicado como monoquimioterapia o en quimioterapia combinada para:

- Cáncer de pulmón no microcítico
- Cáncer de mama metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.
- Alguna enfermedad que afecte de manera significativa la absorción.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos  $< 1.500/mm^3$  o infección severa, actual o reciente (dentro de un periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas  $< 100.000/mm^3$ .
- Pacientes que requieren oxigenoterapia de largo plazo.
- Lactancia
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones: Advertencias especiales

Navelbine capsulas blandas deberá prescribirse únicamente por un médico calificado y con experiencia en el uso de quimioterapia, que cuente con instalaciones para monitoreo de medicamentos citotóxicos.

El contenido líquido de las cápsulas es irritante. Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, enjuagar la boca con agua o preferiblemente con suero fisiológico.

Si la cápsula está cortada o dañada, el contenido líquido que tiene propiedades irritantes, puede producir reacciones adversas si entra en contacto con la piel, las membranas mucosas o los ojos.

Las cápsulas dañadas no deben tragarse y se deben regresar al farmacéutico o médico para que las destruyan de forma apropiada.

En caso de entrar en contacto con el líquido, lavar muy bien de forma inmediata con agua, o preferiblemente con suero fisiológico.

Si se produce vómito horas posteriores de tomar el medicamento, no repetir nunca la administración de la dosis. El tratamiento sintomático, como los antagonistas del 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo: ondansetrón, granisetron), puede reducir la aparición del vómito.

Navelbine cápsulas blandas se ha asociado con mayor incidencia de náusea y vómito que la forma inyectable. Se recomienda tratamiento antiemético preventivo.

Debido a que el producto contiene sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Navelbine cápsulas blandas.

El tratamiento debe administrarse bajo control hematológico estricto (el nivel de hemoglobina en sangre, y los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas se deben controlar los días que se administre la sustancia).

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

La dosis a administrar debe determinarse de acuerdo con el perfil hematológico:

- Si el recuento de neutrófilos está por debajo de 1500/mm<sup>3</sup> y/o el recuento de plaquetas está por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, el tratamiento debe aplazarse hasta que estos parámetros regresen a la normalidad y el paciente debe someterse a control.
- Para aumento de la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana después de administrar la tercera dosis referirse a posología y forma de administración
- Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm<sup>3</sup> o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, no solo se debe retrasar la administración de la dosis, sino que también debe reducirse a 60 mg/m<sup>2</sup> por semana. La dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> puede aumentarse nuevamente a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana.

En los ensayos clínicos donde los tratamientos iniciaron a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, algunos pacientes desarrollaron complicaciones que implicaron neutropenia excesiva. Esto incluyó pacientes en mal estado funcional general.

Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y si la dosis inicial se tolera bien aumentarla posteriormente a 80 mg/m<sup>2</sup> como se describe en posología y forma de administración.

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran infección, deben realizarse de inmediato exploraciones complementarias.

No se recomienda el uso de este medicamento en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se recomienda precaución cuando se utilice Navelbine simultáneamente con inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, ketoconazol o posaconazol.

Precauciones especiales de uso

Se recomienda tener precauciones especiales en pacientes:

- Con antecedentes de cardiopatía isquémica.

- En mal estado funcional general.

Navelbine cápsulas blandas no debe administrarse de forma concomitante con radioterapia si los campos de tratamiento incluyen el hígado.

Navelbine cápsulas blandas se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático a las siguientes dosis:

- 60 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, ALT y/o AST 1,5 a 2,5 x LSN).
- 50 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, sin tener en cuenta el nivel de ALT o AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no cambiaron en estos pacientes a las dosis evaluadas.

Navelbine cápsulas blandas no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático severo y, por lo tanto, su uso no se recomienda en estos pacientes.

Debido a que la excreción renal es baja, no existe justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal.

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción realizados en animales, vinorelbina fue embriotóxica y teratogénica. Con base en los resultados de estos estudios en animales y en la acción farmacológica del medicamento, existe el riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Navelbine no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio individual esperado supere evidentemente los posibles riesgos. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar los riesgos para el feto y debe someterse a control cuidadoso. También se debe considerar la posibilidad de asesoría genética.

#### Mujeres con potencial para procrear

Las mujeres con potencial para procrear deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los tres meses después de interrumpir el tratamiento.

#### Lactancia

Se desconoce si Navelbine se elimina en la leche humana. La eliminación de Navelbine en la leche materna no se ha estudiado en animales.

No se puede excluir la posibilidad de riesgos durante la lactancia. Por tanto, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Navelbine.

#### Fertilidad

Se debe advertir a los hombres tratados con Navelbine que no deben procrear durante el tratamiento y por al menos 3 meses después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda considerar el almacenamiento de esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible después del tratamiento con vinorelbina.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y operar máquinas, aunque con base en el perfil farmacodinámico, vinorelbina no afecta estas actividades. Sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes tratados con vinorelbina debido a los efectos adversos de este medicamento.

**Reacciones adversas:** La incidencia global de reacciones adversas se estableció a partir de estudios clínicos donde 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y 184 pacientes con cáncer de mama) recibieron el esquema recomendado de Navelbine cápsulas blandas (las tres primeras administraciones a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana, seguidas de administraciones a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>/semana).

Las reacciones adversas reportadas se listan a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y la incidencia. Las reacciones adversas adicionales encontradas a partir de la experiencia postcomercialización se agregaron con frecuencia desconocida de acuerdo con la clasificación MedDRA.

Las reacciones se definen utilizando los grados de severidad según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI CTCAE) como se presenta a continuación:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100, <1/10
Poco frecuente	≥1/1000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1000
Muy raro	<1/10.000
Frecuencia desconocida	Casos reportados postcomercialización

Las reacciones se describen utilizando la clasificación de la OMS (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4=G1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).  
Reacciones adversas reportadas con Navelbine cápsulas blandas

#### Experiencia precomercialización:

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia junto con toxicidad gastrointestinal, con náuseas, vómito, diarrea, estomatitis y estreñimiento. Fatiga y fiebre también se han reportado con frecuencia.

#### Experiencia postcomercialización:

Navelbine cápsulas blandas se utiliza como monoterapia o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, como cisplatino o capecitabina.

Las clasificaciones por órganos y sistemas más afectadas en la experiencia postcomercialización fueron “trastornos de la sangre y del sistema linfático”, “trastornos gastrointestinales” y “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”. Esta información es consistente con la experiencia precomercialización.

- Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas sin neutropenia que afectan diferentes sistemas (respiratorio, gastrointestinal, urinario) G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%.

Frecuente: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas como resultado de la depresión de la médula ósea o un trastorno inmunológico (infecciones asociadas con neutropenia) normalmente reversibles con tratamiento apropiado.

Infecciones asociadas con neutropenia G3-4: 3,5%.

Frecuencia desconocida:

Neutropenia séptica.

Septicemia complicada, ocasionalmente fatal.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: Depresión de la médula ósea que causa especialmente neutropenia (G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4 25,9%; reversible y que representa la toxicidad limitante de la dosis.

Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%.

Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%.

Trombocitopenia G1-2: 10,8%.

Frecuente: Neutropenia G4 asociada con fiebre superior a 38°C, el 2,8% como neutropenia febril.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia desconocida:

Hiponatremia severa

- Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio G1-2: 2,8%.

- Trastornos del sistema nervioso central

Muy frecuente Trastornos neurosensoriales (G1-2: 11,1%) generalmente restringidos a pérdida de los reflejos tendinosos, y pocas veces son severos.

Frecuente: Trastornos neuromotores, G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.

Cefalea G1-4: 4,1%; G3-4: 0,6%.

Mareo G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.

Alteración del sentido del gusto G1-2: 3,8%.

Poco frecuente: Ataxia G3: 0,3%.

- Trastornos oculares

Frecuente: Trastornos visuales, G1-2: 1,3%.

- Trastornos cardiacos

Poco frecuente: Insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas.

Frecuencia desconocida:

Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes de trastornos cardiacos o factores de riesgo.

- Trastornos vasculares

Frecuente: Hipertensión arterial G1-4 2,5%; G3-4: 0,3%.

Hipotensión, G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Disnea, G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%. Tos, G1-2: 2,8%.

- Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Nausea, G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%.

Vómito, G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; la ocurrencia de nausea y vómito se puede reducir con tratamiento complementario (setrones orales).

Diarrea, G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%.

Anorexia, G1-4: 38,6%; G3-4: 4,1%.

Estomatitis, G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%.

Dolor abdominal, G1-4 14,2%.

Estreñimiento, G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Puede ser apropiado prescribir laxantes a los pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o bajo tratamiento concomitante con morfina o morfínomiméticos.

Trastornos gástricos: G1-4: 11,7%.

Frecuente: Esofagitis, G1-3: 3,8%; G3: 0,3%. Disfagia, G1-2: 2,3%.

Poco frecuente: Íleo paralítico G3-4 (0,9%) [Excepcionalmente fatal]. El tratamiento se puede reiniciar cuando la motilidad intestinal vuelva a la normalidad.

Frecuencia desconocida:

Hemorragia gastrointestinal.

- Trastornos hepato biliares

Frecuente: Trastornos hepáticos: G1-2: 1,3%.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Alopecia G1-2 (29,4%), por lo general puede ocurrir y generalmente es leve.

Frecuente: Reacciones cutáneas G1-2: 5,7%.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Artralgia, particularmente dolor en la mandíbula.

Mialgia (G1-4: 7%; G3-4: 0,3%).

- Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Disuria, G1-2: 1,6%.

Otros trastornos genitourinarios G1-2: 1,9%.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Fatiga/malestar general G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%.

Fiebre, G1-4: 13,0%; G3-4: 12,1%.

Frecuente: Dolor, particularmente en el lugar del tumor. G1-4: 3,8%; G3-4: 0,6%.

Escalofríos: G1-2: 3,8%.

- Exploraciones complementarias

Muy frecuente: Pérdida de peso G1-4: 25%; G3-4: 0,3%.

Frecuente: Aumento de peso G1-2: 1,3%.

Efectos adversos observados con Navelbine, concentrado para solución para perfusión  
Se han observado efectos adversos con Navelbine, concentrado para solución para perfusión, durante el uso pre y postcomercialización, mientras que no se han reportado para Navelbine cápsulas blandas.

Dichos efectos se describen a continuación con el fin de proporcionar información lo más completa posible y garantizar mayor seguridad en el uso de Navelbine cápsulas blandas.

- Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Septicemia (ocasionalmente fatal).

- Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida:

Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxis, choque anafiláctico o reacciones anafilactoides.

- Trastornos endocrinos

Frecuencia desconocida:

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA).

- Trastornos vasculares

Poco frecuente: Crisis vasomotoras y extremidades frías.

Raro: Hipotensión severa y desmayos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Al igual que con otros alcaloides de la vinca, la administración de Navelbine se ha asociado con broncoespasmo.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial ocasionalmente fatal.

- Trastornos gastrointestinales

Raro: Pancreatitis

Interacciones: Interacciones frecuentes con medicamentos citotóxicos

Uso concomitante contraindicado

+ Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada fatal debido a la vacuna.

#### Uso concomitante no recomendado

+ Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado):

Riesgo de enfermedad generalizada potencialmente fatal debido a la vacuna. El riesgo aumenta en pacientes ya inmunosuprimidos debido a la enfermedad subyacente. Cuando esté disponible, se debe utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis).

+ Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína):

Riesgo de convulsiones debido a la reducción de la absorción gastrointestinal de fenitoína producida por el citotóxico o pérdida de la eficacia del medicamento citotóxico debido a un aumento en su metabolismo hepático producido por fenitoína o fosfenitoína.

#### Uso concomitante que requiere precauciones

+ Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Aumento en el riesgo de trombosis y hemorragia en enfermedades tumorales. Adicionalmente, posible interacción entre los AVK y la quimioterapia. Se requiere monitoreo más frecuente del Índice Internacional Normalizado (IIN).

+ Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina)

Riesgo de aumento de la toxicidad del medicamento antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Se requiere estricto control clínico y de laboratorio. Posiblemente se requiera utilizar un antibiótico alternativo.

+Cobicistat

Aumento de la neurotoxicidad del antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por cobicistat. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimetabólico.

#### Uso concomitante a tener en cuenta

+ Inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus):

Inmunosupresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferativo.

#### Interacciones específicas con alcaloides de la vinca

##### Uso concomitante no recomendado

+ Itraconazol, posaconazol, ketoconazol:

Aumento de la neurotoxicidad del medicamento antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por itraconazol, ketoconazol o posaconazol.

##### Uso concomitante que requiere precauciones

+ Inhibidores de la proteasa

Aumento de la toxicidad del antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por el inhibidor de la proteasa. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimetabólico.

##### Uso concomitante a tener en cuenta

+ Mitomicina C:

Riesgo de aumento de la toxicidad pulmonar de mitomicina y los alcaloides de la vinca.

+ Debido a que los alcaloides de la vinca son sustratos de la glicoproteína P, y en ausencia de estudios específicos, se requieren precauciones cuando se utilice Navelbine en combinación con moduladores potentes del transporte de membrana.

#### Interacciones específicas de vinorelbina

Es posible que la combinación de Navelbine con otros medicamentos de toxicidad medular conocida empeore los efectos adversos mielosupresores.

No existen interacciones farmacocinéticas mutuas cuando Navelbine se utiliza en combinación con cisplatino durante varios ciclos del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia fue mayor en la combinación de Navelbine con cisplatino que Navelbine como monoterapia.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas durante la combinación de Navelbine con varios medicamentos antineoplásicos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Ya que el CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con potentes inhibidores de esta isoenzima puede aumentar la concentración de vinorelbina en sangre, y la combinación con potentes inductores de esta isoenzima puede reducir la concentración de vinorelbina en sangre.

Los antieméticos, como los antagonistas del 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo: ondansetrón, granisetrón), no producen cambios en la farmacocinética de Navelbine cápsulas blandas. En un estudio clínico fase I que examinó la combinación de vinorelbina intravenosa y lapatinib se sugirió un aumento de la incidencia de neutropenia grado 3/4. En este estudio la dosis recomendada de vinorelbina intravenosa fue 22,5 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 cada 3 semanas en combinación con 1000 mg de lapatinib administrados diariamente. Por lo tanto, este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Interacción con alimentos: el consumo simultáneo de alimentos no cambia la exposición a la vinorelbina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

- Monoterapia:

El régimen de administración recomendado es el siguiente:

Primeras tres administraciones:

Dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal una vez por semana.

Administraciones posteriores:

Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de Navelbine cápsulas blandas a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en los pacientes que han presentado una vez descenso del recuento de neutrófilos menor a 500/mm<sup>3</sup> o más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, durante las tres primeras dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Recuento de neutrófilos durante LAS PRIMERAS 3 ADMINISTRACIONES  A 60 mg/m <sup>2</sup> /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada a partir de la cuarta administración	80	80	60	60

#### Modificación de la dosis

Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm<sup>3</sup> o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, la administración debe retrasarse hasta que este parámetro regrese a la normalidad y en las siguientes 3 administraciones la dosis deberá reducirse de 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana.

Recuento de neutrófilos DESPUÉS DE LA CUARTA ADMINISTRACIÓN  A 80 mg/m <sup>2</sup> /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada para la siguiente administración	80		60	

En concordancia con las reglas descritas para las primeras tres administraciones, es posible aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana si el recuento de neutrófilos no está por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o en más de una ocasión entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> durante las últimas tres administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.

- Cuando se combina con quimioterapia la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo al protocolo de tratamiento.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos demuestran que una dosis oral de 80 mg/m<sup>2</sup> es equivalente a una dosis IV de 30 mg/m<sup>2</sup>, y que una dosis oral de 60 mg/m<sup>2</sup> es equivalente a una dosis IV de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Esta información se basa en protocolos de combinación que alternan la forma IV con la oral para mejorar la comodidad del paciente.

Para los protocolos de combinación, la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo con el protocolo de tratamiento.

Incluso para los pacientes con área de superficie corporal (ASC) > 2 m<sup>2</sup>, la dosis total nunca debe ser mayor de 120 mg por semana (dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>) o 160 mg por semana (dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>).

#### Administración

NAVELBINE debe administrarse vía oral de forma estricta.

Navelbine capsulas blandas debe ingerirse con agua sin masticar ni chupar la cápsula. Se recomienda tomar la cápsula al final de una comida.

#### Administración a adultos mayores:

La experiencia clínica no ha establecido diferencias significativas en adultos mayores en términos de la tasa de respuesta, aunque no es posible excluir una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no cambia la farmacocinética de vinorelbina.

#### Administración en niños:

La seguridad y eficacia no se ha estudiado en niños, por lo tanto, no se recomienda la administración de Navelbine.

#### Administración en pacientes con insuficiencia hepática:

Navelbine puede administrarse a una dosis estándar de 60 mg/m<sup>2</sup> por semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 veces el límite superior de la normalidad (x LSN) y AST y/o ALT 1,5 a 2,5 x LSN).

En pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN sin considerar la ALT y AST), Navelbine debe administrarse a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/semana. No se recomienda administrar Navelbine a pacientes con trastorno hepático severo ya que no existen datos suficientes para determinar la farmacocinética, eficacia y seguridad de Navelbine en esta población.

#### Administración en pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que la excreción renal es baja, no existe una justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Información para prescribir Version1\_ Basado en SmPC de última fecha de revisión: Julio de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada Cápsula blanda contiene 27.70 mg de vinorelbina ditartrato, equivalente a 20mg de Vinorelbina base.**

**Cada Cápsula blanda contiene 41.55 mg de vinorelbina ditartrato, equivalente a 30mg de Vinorelbina base.**

**Forma farmacéutica: Cápsula blanda**

**Indicaciones:** Navelbine oral está indicado como monoquimioterapia o en quimioterapia combinada para:

- **Cáncer de pulmón no microcítico**
- **Cáncer de mama metastásico**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.**
- **Alguna enfermedad que afecte de manera significativa la absorción.**
- **Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.**
- **Recuento de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup> o infección severa, actual o reciente (dentro de un periodo de 2 semanas).**
- **Recuento de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>.**
- **Pacientes que requieren oxigenoterapia de largo plazo.**
- **Lactancia**
- **En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.**

**Advertencias y precauciones: Advertencias especiales**

**Navelbine capsulas blandas deberá prescribirse únicamente por un médico calificado y con experiencia en el uso de quimioterapia, que cuente con instalaciones para monitoreo de medicamentos citotóxicos.**

**El contenido líquido de las cápsulas es irritante. Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, enjuagar la boca con agua o preferiblemente con suero fisiológico.**

**Si la cápsula está cortada o dañada, el contenido líquido que tiene propiedades irritantes, puede producir reacciones adversas si entra en contacto con la piel, las membranas mucosas o los ojos.**

**Las cápsulas dañadas no deben tragarse y se deben regresar al farmacéutico o médico para que las destruyan de forma apropiada.**

**En caso de entrar en contacto con el líquido, lavar muy bien de forma inmediata con agua, o preferiblemente con suero fisiológico.**

**Si se produce vómito horas posteriores de tomar el medicamento, no repetir nunca la administración de la dosis. El tratamiento sintomático, como los antagonistas del 5HT3 (por ejemplo: ondansetrón, granisetrón), puede reducir la aparición del vómito.**

**Navelbine cápsulas blandas se ha asociado con mayor incidencia de náusea y vómito que la forma inyectable. Se recomienda tratamiento antiemético preventivo. Debido a que el producto contiene sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Navelbine cápsulas blandas.**

**El tratamiento debe administrarse bajo control hematológico estricto (el nivel de hemoglobina en sangre, y los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas se deben controlar los días que se administre la sustancia).**

**Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.**

**La dosis a administrar debe determinarse de acuerdo con el perfil hematológico:**

- **Si el recuento de neutrófilos está por debajo de 1500/mm<sup>3</sup> y/o el recuento de plaquetas está por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, el tratamiento debe aplazarse hasta que estos parámetros regresen a la normalidad y el paciente debe someterse a control.**

- Para aumento de la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana después de administrar la tercera dosis referirse a posología y forma de administración
- Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm<sup>3</sup> o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, no solo se debe retrasar la administración de la dosis, sino que también debe reducirse a 60 mg/m<sup>2</sup> por semana. La dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> puede aumentarse nuevamente a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana.

En los ensayos clínicos donde los tratamientos iniciaron a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, algunos pacientes desarrollaron complicaciones que implicaron neutropenia excesiva. Esto incluyó pacientes en mal estado funcional general.

Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y si la dosis inicial se tolera bien aumentarla posteriormente a 80 mg/m<sup>2</sup> como se describe en posología y forma de administración.

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran infección, deben realizarse de inmediato exploraciones complementarias.

No se recomienda el uso de este medicamento en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se recomienda precaución cuando se utilice Navelbine simultáneamente con inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, ketoconazol o posaconazol.

#### Precauciones especiales de uso

Se recomienda tener precauciones especiales en pacientes:

- Con antecedentes de cardiopatía isquémica.
- En mal estado funcional general.

Navelbine cápsulas blandas no debe administrarse de forma concomitante con radioterapia si los campos de tratamiento incluyen el hígado.

Navelbine cápsulas blandas se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático a las siguientes dosis:

- 60 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, ALT y/o AST 1,5 a 2,5 x LSN).
- 50 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, sin tener en cuenta el nivel de ALT o AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no cambiaron en estos pacientes a las dosis evaluadas.

**Navelbine cápsulas blandas no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático severo y, por lo tanto, su uso no se recomienda en estos pacientes. Debido a que la excreción renal es baja, no existe justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal.**

### **Embarazo**

**No existen datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción realizados en animales, vinorelbina fue embriotóxica y teratogénica. Con base en los resultados de estos estudios en animales y en la acción farmacológica del medicamento, existe el riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.**

**Navelbine no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio individual esperado supere evidentemente los posibles riesgos. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar los riesgos para el feto y debe someterse a control cuidadoso. También se debe considerar la posibilidad de asesoría genética.**

### **Mujeres con potencial para procrear**

**Las mujeres con potencial para procrear deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los tres meses después de interrumpir el tratamiento.**

### **Lactancia**

**Se desconoce si Navelbine se elimina en la leche humana. La eliminación de Navelbine en la leche materna no se ha estudiado en animales.**

**No se puede excluir la posibilidad de riesgos durante la lactancia. Por tanto, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Navelbine.**

### **Fertilidad**

**Se debe advertir a los hombres tratados con Navelbine que no deben procrear durante el tratamiento y por al menos 3 meses después del tratamiento.**

**Antes de iniciar el tratamiento se recomienda considerar el almacenamiento de esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible después del tratamiento con vinorelbina.**

### **Efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas**

**No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y operar máquinas, aunque con base en el perfil farmacodinámico, vinorelbina no afecta estas actividades. Sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes tratados con vinorelbina debido a los efectos adversos de este medicamento.**

**Reacciones adversas:** La incidencia global de reacciones adversas se estableció a partir de estudios clínicos donde 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y 184 pacientes con cáncer de mama) recibieron el esquema recomendado de Navelbine cápsulas blandas (las tres primeras administraciones a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana, seguidas de administraciones a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>/semana).

Las reacciones adversas reportadas se listan a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y la incidencia. Las reacciones adversas adicionales encontradas a partir de la experiencia postcomercialización se agregaron con frecuencia desconocida de acuerdo con la clasificación MedDRA.

Las reacciones se definen utilizando los grados de severidad según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI CTCAE) como se presenta a continuación:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100, <1/10
Poco frecuente	≥1/1000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1000
Muy raro	<1/10.000
Frecuencia desconocida	Casos reportados postcomercialización

Las reacciones se describen utilizando la clasificación de la OMS (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4=G1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).

**Reacciones adversas reportadas con Navelbine cápsulas blandas**

**Experiencia precomercialización:**

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia junto con toxicidad gastrointestinal, con náuseas, vómito, diarrea, estomatitis y estreñimiento. Fatiga y fiebre también se han reportado con frecuencia.

**Experiencia postcomercialización:**

Navelbine cápsulas blandas se utiliza como monoterapia o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, como cisplatino o capecitabina.

Las clasificaciones por órganos y sistemas más afectadas en la experiencia postcomercialización fueron “trastornos de la sangre y del sistema linfático”, “trastornos gastrointestinales” y “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”. Esta información es consistente con la experiencia precomercialización.

- **Infecciones e infestaciones**

**Muy frecuente:** Infecciones bacterianas, virales o fúngicas sin neutropenia que afectan diferentes sistemas (respiratorio, gastrointestinal, urinario) G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%.

**Frecuente:** Infecciones bacterianas, virales o fúngicas como resultado de la depresión de la médula ósea o un trastorno inmunológico (infecciones asociadas con neutropenia) normalmente reversibles con tratamiento apropiado.

Infecciones asociadas con neutropenia G3-4: 3,5%.

Frecuencia desconocida:

Neutropenia séptica.

Septicemia complicada, ocasionalmente fatal.

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Muy frecuente:** Depresión de la médula ósea que causa especialmente neutropenia (G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4 25,9%; reversible y que representa la toxicidad limitante de la dosis.

Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%.

Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%.

Trombocitopenia G1-2: 10,8%.

**Frecuente:** Neutropenia G4 asociada con fiebre superior a 38°C, el 2,8% como neutropenia febril.

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuencia desconocida:

Hiponatremia severa

- **Trastornos psiquiátricos**

**Frecuente:** Insomnio G1-2: 2,8%.

- **Trastornos del sistema nervioso central**

**Muy frecuente** Trastornos neurosensoriales (G1-2: 11,1%) generalmente restringidos a pérdida de los reflejos tendinosos, y pocas veces son severos.

**Frecuente:** Trastornos neuromotores, G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.

Cefalea G1-4: 4,1%; G3-4: 0,6%.

Mareo G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.

Alteración del sentido del gusto G1-2: 3,8%.

**Poco frecuente:** Ataxia G3: 0,3%.

- **Trastornos oculares**

**Frecuente: Trastornos visuales, G1-2: 1,3%.**

- Trastornos cardiacos

**Poco frecuente: Insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas.**

**Frecuencia desconocida:**

**Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes de trastornos cardiacos o factores de riesgo.**

- Trastornos vasculares

**Frecuente: Hipertensión arterial G1-4 2,5%; G3-4: 0,3%.**

**Hipotensión, G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.**

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Frecuente: Disnea, G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%. Tos, G1-2: 2,8%.**

- Trastornos gastrointestinales

**Muy frecuente: Nausea, G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%.**

**Vómito, G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; la ocurrencia de nausea y vómito se puede reducir con tratamiento complementario (setrones orales).**

**Diarrea, G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%.**

**Anorexia, G1-4: 38,6%; G3-4: 4,1%.**

**Estomatitis, G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%.**

**Dolor abdominal, G1-4 14,2%.**

**Estreñimiento, G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Puede ser apropiado prescribir laxantes a los pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o bajo tratamiento concomitante con morfina o morfínomiméticos.**

**Trastornos gástricos: G1-4: 11,7%.**

**Frecuente: Esofagitis, G1-3: 3,8%; G3: 0,3%. Disfagia, G1-2: 2,3%.**

**Poco frecuente: Ileo paralítico G3-4 (0,9%) [Excepcionalmente fatal]. El tratamiento se puede reiniciar cuando la motilidad intestinal vuelva a la normalidad.**

**Frecuencia desconocida:**

**Hemorragia gastrointestinal.**

- Trastornos hepatobiliares

**Frecuente: Trastornos hepáticos: G1-2: 1,3%.**

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

**Muy frecuente: Alopecia G1-2 (29,4%), por lo general puede ocurrir y generalmente es leve.**

**Frecuente: Reacciones cutáneas G1-2: 5,7%.**

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

**Frecuente: Artralgia, particularmente dolor en la mandíbula.**

**Mialgia (G1-4: 7%; G3-4: 0,3%).**

- Trastornos renales y urinarios

**Frecuente: Disuria, G1-2: 1,6%.**

**Otros trastornos genitourinarios G1-2: 1,9%.**

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

**Muy frecuente: Fatiga/malestar general G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%.**

**Fiebre, G1-4: 13,0%; G3-4: 12,1%.**

**Frecuente: Dolor, particularmente en el lugar del tumor. G1-4: 3,8%; G3-4: 0,6%.**

**Escalofríos: G1-2: 3,8%.**

- **Exploraciones complementarias**

**Muy frecuente: Pérdida de peso G1-4: 25%; G3-4: 0,3%.**

**Frecuente: Aumento de peso G1-2: 1,3%.**

**Efectos adversos observados con Navelbine, concentrado para solución para perfusión**

**Se han observado efectos adversos con Navelbine, concentrado para solución para perfusión, durante el uso pre y postcomercialización, mientras que no se han reportado para Navelbine cápsulas blandas.**

**Dichos efectos se describen a continuación con el fin de proporcionar información lo más completa posible y garantizar mayor seguridad en el uso de Navelbine cápsulas blandas.**

- **Infecciones e infestaciones**

**Poco frecuente: Septicemia (ocasionalmente fatal).**

- **Trastornos del sistema inmunológico**

**Frecuencia desconocida:**

**Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxis, choque anafiláctico o reacciones anafilactoides.**

- **Trastornos endocrinos**

**Frecuencia desconocida:**

**Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA).**

- **Trastornos vasculares**

**Poco frecuente: Crisis vasomotoras y extremidades frías.**

**Raro: Hipotensión severa y desmayos.**

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Poco frecuente: Al igual que con otros alcaloides de la vinca, la administración de Navelbine se ha asociado con broncoespasmo.**

**Raro: Enfermedad pulmonar intersticial ocasionalmente fatal.**

- **Trastornos gastrointestinales**

**Raro: Pancreatitis**

**Interacciones: Interacciones frecuentes con medicamentos citotóxicos**

**Uso concomitante contraindicado**

**+ Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada fatal debido a la vacuna.**

**Uso concomitante no recomendado**

**+ Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado):**

**Riesgo de enfermedad generalizada potencialmente fatal debido a la vacuna. El riesgo aumenta en pacientes ya inmunosuprimidos debido a la enfermedad**

subyacente. Cuando esté disponible, se debe utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis).

**+ Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína):**

Riesgo de convulsiones debido a la reducción de la absorción gastrointestinal de fenitoína producida por el citotóxico o pérdida de la eficacia del medicamento citotóxico debido a un aumento en su metabolismo hepático producido por fenitoína o fosfenitoína.

Uso concomitante que requiere precauciones

**+ Antagonistas de la vitamina K (AVK)**

Aumento en el riesgo de trombosis y hemorragia en enfermedades tumorales. Adicionalmente, posible interacción entre los AVK y la quimioterapia. Se requiere monitoreo más frecuente del Índice Internacional Normalizado (IIN).

**+ Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina)**

Riesgo de aumento de la toxicidad del medicamento antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Se requiere estricto control clínico y de laboratorio. Posiblemente se requiera utilizar un antibiótico alternativo.

**+Cobicistat**

Aumento de la neurotoxicidad del antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por cobicistat. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimetabólico.

Uso concomitante a tener en cuenta

**+ Inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus):**

Inmunosupresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferativo.

**Interacciones específicas con alcaloides de la vinca**

Uso concomitante no recomendado

**+ Itraconazol, posaconazol, ketoconazol:**

Aumento de la neurotoxicidad del medicamento antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por itraconazol, ketoconazol o posaconazol.

Uso concomitante que requiere precauciones

**+ Inhibidores de la proteasa**

Aumento de la toxicidad del antimetabólico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por el inhibidor de la proteasa. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimetabólico.

Uso concomitante a tener en cuenta

**+ Mitomicina C:**

Riesgo de aumento de la toxicidad pulmonar de mitomicina y los alcaloides de la vinca.

+ Debido a que los alcaloides de la vinca son sustratos de la glicoproteína P, y en ausencia de estudios específicos, se requieren precauciones cuando se utilice Navelbine en combinación con moduladores potentes del transporte de membrana.

#### Interacciones específicas de vinorelbina

Es posible que la combinación de Navelbine con otros medicamentos de toxicidad medular conocida empeore los efectos adversos mielosupresores.

No existen interacciones farmacocinéticas mutuas cuando Navelbine se utiliza en combinación con cisplatino durante varios ciclos del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia fue mayor en la combinación de Navelbine con cisplatino que Navelbine como monoterapia.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas durante la combinación de Navelbine con varios medicamentos antineoplásicos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Ya que el CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con potentes inhibidores de esta isoenzima puede aumentar la concentración de vinorelbina en sangre, y la combinación con potentes inductores de esta isoenzima puede reducir la concentración de vinorelbina en sangre.

Los antieméticos, como los antagonistas del 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo: ondansetrón, granisetron), no producen cambios en la farmacocinética de Navelbine cápsulas blandas.

En un estudio clínico fase I que examinó la combinación de vinorelbina intravenosa y lapatinib se sugirió un aumento de la incidencia de neutropenia grado 3/4. En este estudio la dosis recomendada de vinorelbina intravenosa fue 22,5 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 cada 3 semanas en combinación con 1000 mg de lapatinib administrados diariamente. Por lo tanto, este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Interacción con alimentos: el consumo simultáneo de alimentos no cambia la exposición a la vinorelbina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

- **Monoterapia:**

El régimen de administración recomendado es el siguiente:

Primeras tres administraciones:

Dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal una vez por semana.

### Administraciones posteriores:

Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de Navelbine cápsulas blandas a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en los pacientes que han presentado una vez descenso del recuento de neutrófilos menor a 500/mm<sup>3</sup> o más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, durante las tres primeras dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Recuento de neutrófilos durante LAS PRIMERAS 3 ADMINISTRACIONES	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
A 60 mg/m <sup>2</sup> /semana				
Dosis recomendada a partir de la cuarta administración	80	80	60	60

### Modificación de la dosis

Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm<sup>3</sup> o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, la administración debe retrasarse hasta que este parámetro regrese a la normalidad y en las siguientes 3 administraciones la dosis deberá reducirse de 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana.

Recuento de neutrófilos DESPUÉS DE LA CUARTA ADMINISTRACIÓN	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
A 80 mg/m <sup>2</sup> /semana				
Dosis recomendada para la siguiente administración	80		60	

En concordancia con las reglas descritas para las primeras tres administraciones, es posible aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana si el recuento de neutrófilos no está por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o en más de una ocasión entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> durante las últimas tres administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.

- Cuando se combina con quimioterapia la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo al protocolo de tratamiento.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos demuestran que una dosis oral de 80 mg/m<sup>2</sup> es equivalente a una dosis IV de 30 mg/m<sup>2</sup>, y que una dosis oral de 60 mg/m<sup>2</sup> es equivalente a una dosis IV de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Esta información se basa en protocolos de combinación que alternan la forma IV con la oral para mejorar la comodidad del paciente.

Para los protocolos de combinación, la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo con el protocolo de tratamiento.

Incluso para los pacientes con área de superficie corporal (ASC) > 2 m<sup>2</sup>, la dosis total nunca debe ser mayor de 120 mg por semana (dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>) o 160 mg por semana (dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>).

#### Administración

**NAVELBINE** debe administrarse vía oral de forma estricta.

Navelbine capsulas blandas debe ingerirse con agua sin masticar ni chupar la cápsula.

Se recomienda tomar la cápsula al final de una comida.

#### Administración a adultos mayores:

La experiencia clínica no ha establecido diferencias significativas en adultos mayores en términos de la tasa de respuesta, aunque no es posible excluir una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no cambia la farmacocinética de vinorelbina.

#### Administración en niños:

La seguridad y eficacia no se ha estudiado en niños, por lo tanto, no se recomienda la administración de Navelbine.

#### Administración en pacientes con insuficiencia hepática:

Navelbine puede administrarse a una dosis estándar de 60 mg/m<sup>2</sup> por semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 veces el límite superior de la normalidad (x LSN) y AST y/o ALT 1,5 a 2,5 x LSN).

En pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN sin considerar la ALT y AST), Navelbine debe administrarse a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/semana. No se recomienda administrar Navelbine a pacientes con trastorno hepático severo ya que no existen datos suficientes para determinar la farmacocinética, eficacia y seguridad de Navelbine en esta población.

**Administración en pacientes con insuficiencia renal:**

Debido a que la excreción renal es baja, no existe una justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal.

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

**Norma farmacológica:** 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar de la información para prescribir en el ítem de Reporte de sospechas de reacciones adversas lo relacionado con otras agencias y colocar lo relacionado con el reporte en Colombia.

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

### 3.1.5.3 ALLERZITINA POPS

Expediente : 20123445  
 Radicado : 2017021257  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

**Composición:**

Cada sachet de 6g de granulado contiene 10 mg de Cetirizina Diclorhidrato

Cada sachet de 3g de granulado contiene 5 mg de Cetirizina Diclorhidrato

Cada sachet de 3g de granulado contiene 2.5 mg de Cetirizina Diclorhidrato

**Forma farmacéutica:** Granulado

**Indicaciones:** Tratamiento de los síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne. Tratamiento de los síntomas de urticaria crónica idiopática, en adultos y niños > 2 años

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o los componentes de la formulación o a antihistamínicos que contienen hidroxicina.

**Advertencias y precauciones:** Consumo concomitante de alcohol, sedantes o tranquilizantes. Disminución del estado de alerta, por lo tanto, se debe tener precaución

con la conducción de vehículos o manejo de maquinaria potencialmente peligrosa que requiera atención.

Embarazo. Lactancia

Reacciones adversas: Son poco frecuentes y casi siempre leves a moderadas: cefalea, faringitis, dolor abdominal, tos, somnolencia, diarrea, náusea.

Interacciones: Son relativamente escasas, pero se han reportado ocasionalmente interacciones con teofilina, azitromicina, pseudoefedrina, ketoconazol, o eritromicina

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosis por Kg de peso: 0,25 mg/kg una o máximo 2 veces al día.

Lactantes y niños hasta los 2 años: 2,5 mg 1 vez al día. 1 sachet de 2,5 mg al día.

Niños de 2 a 5 años: 2,5 mg cada 12 horas o según criterio médico. 1 sachet de 2,5 mg cada 12 horas. Dosis máxima al día es de 5 mg.

Adultos y niños mayores de 6 años: 5 o 10 mg al día. 1 o 2 sachet al día o según criterio médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada sachet de 6 g de granulado contiene 10 mg de cetirizina diclorhidrato**  
**Cada sachet de 3 g de granulado contiene 5 mg de cetirizina diclorhidrato**  
**Cada sachet de 3 g de granulado contiene 2.5 mg de cetirizina diclorhidrato**

**Forma farmacéutica: Granulado**

**Indicaciones:** Tratamiento de los síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne. Tratamiento de los síntomas de urticaria crónica idiopática, en adultos y niños > 2 años

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o los componentes de la formulación o a antihistamínicos que contienen hidroxicina.

**Advertencias y precauciones:** Consumo concomitante de alcohol, sedantes o tranquilizantes. Disminución del estado de alerta, por lo tanto, se debe tener precaución con la conducción de vehículos o manejo de maquinaria potencialmente peligrosa que requiera atención.

**Embarazo. Lactancia**

**Reacciones adversas:** Son poco frecuentes y casi siempre leves a moderadas: cefalea, faringitis, dolor abdominal, tos, somnolencia, diarrea, náusea.

**Interacciones:** Son relativamente escasas, pero se han reportado ocasionalmente interacciones con teofilina, azitromicina, pseudoefedrina, ketoconazol, o eritromicina

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y grupo etario:** Dosis por Kg de peso: 0,25 mg/kg una o máximo 2 veces al día.

**Lactantes y niños hasta los 2 años:** 2,5 mg 1 vez al día. 1 sachet de 2,5 mg al día.

**Niños de 2 a 5 años:** 2,5 mg cada 12 horas o según criterio médico. 1 sachet de 2,5 mg cada 12 horas. Dosis máxima al día es de 5 mg.

**Adultos y niños mayores de 6 años:** 5 o 10 mg al día. 1 o 2 sachet al día o según criterio médico

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

**Norma farmacológica:** 3.0.0.0.N10

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

### 3.1.5.4 DESLER-M TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20123395  
 Radicado : 2017020727  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Galeno Quimica S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene:  
 Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5 mg  
 Montelukast 4 mg + Desloratadina 1.25 mg

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Tratamiento de la rinitis alérgica: está indicado, para el alivio de los síntomas nasales y no-nasales, diurnos y nocturnos, de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Contraindicaciones: • Pacientes con hipersensibilidad al montelukast u otros antileucotrienos, a la desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento.

- Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos.
- Embarazo, lactancia.

Advertencias y precauciones:

Precauciones.

- Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante.

Advertencias.

- El uso de montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.
- Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, montelukast, desloratadina, loratadina u otros antihistamínicos sistémicos.

Reacciones adversas:

- Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%
- Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

#### Interacciones: Interacciones del montelukast:

- El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con montelukast.
- La coadministración de montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.
- Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- Montelukast no inhibe el CYP2C8 in vivo, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios in vitro se ha podido demostrar que el montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

#### Interacciones de la desloratadina:

- La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

#### Vía de administración: Oral

#### Dosificación y grupo etario:

- Niños mayores de 6 meses hasta 5 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 4 mg + desloratadina 1.25 mg) una vez al día, administrada en la noche.

- Niños de 6 años a 12 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación en el grupo etario propuesto (menores de dos años) dado que el interesado presenta información de los principios activos por separado.

### 3.1.5.5. NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571  
 Radicado : 2015159780 / 2016031897 / 2017003372  
 Fecha : 13/01/2017  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)	2,5 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	2,5 mg
Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3)	35 mg
Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)	10 mg
Piridoxina Base (Vitamina B6)	1,5 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	7 mcg
Vitamina A	5.300 UI
Ácido Ascórbico (Vitamina C)	100 mg
Zinc (como Bisglicinato de Zinc)	15 mg

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que

ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 4 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014619 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.5.1, con el fin de informar que el producto será un suplemento dietario y por lo tanto se modificó la posología.

Adicionalmente solicita el estudio y aprobación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia, sus indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias posología y su inclusión en las normas farmacológicas colombianas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el interesado modifica su petición en el sentido de solicitar evaluación del producto de la referencia como suplemento dietario en mayores de 4 años, la Sala considera que el interesado debe surtir el trámite ante la sala de fitoterapeúticos y suplementos dietarios.

### 3.1.5.6. BIOCALCIUM D®

Expediente : 20122891  
 Radicado : 2017014677  
 Fecha : 07/02/2017  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Sobre de Biocalcium® D contiene Carbonato de Calcio 1.668,1 mg, equivalentes a 600 mg de Calcio elemental y Vitamina D 800

Forma farmacéutica: Polvo Efervescente

Indicaciones: Indicado como suplemento de Calcio en aquellas situaciones donde se presente deficiencia de Calcio, o incremento de la demanda, tal como ocurre en el crecimiento, el embarazo, la lactancia, la menopausia y en periodos de consolidación de fracturas. También está indicado en la prevención y manejo de la osteoporosis postmenopáusia. Coadyuvante en el tratamiento de deficiencias orgánicas de vitamina D.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Hipercalcemia, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evitar la administración simultánea con digitálicos, Fenitoína, Fenobarbital y otros preparados que contengan Vitamina D. No está indicado en hipoparatiroidismo. Las sales de Calcio están contraindicadas en pacientes con fibrilación ventricular. Las sales de Calcio deben ser usadas con precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedades cardíacas o renales y en pacientes que reciben digitálicos.

Advertencias y precauciones: Al utilizar Biocalcium® D MK Sobres, se debe tener especial precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedad cardíaca o renal, que reciben glucósidos cardíacos y en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Reacciones adversas: Puede ser irritante para el tracto gastrointestinal y producir dispepsia y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vomito, hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia, en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y bicarbonato de Sodio.

Interacciones: Glucósidos cardíacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardíacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estas drogas se dan

concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

**Tetraciclinas:** El Calcio forma con las tetraciclinas, unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral.

**Fenobarbital y Fenitoína:** Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

**Fluoruros:** La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

**Orlistat:** Por el mecanismo de acción del Orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

**Bifosfonatos:** El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar una media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

**Beta bloqueadores:** El Calcio disminuye la efectividad de los beta bloqueadores, por un mecanismo de interacción aún desconocido, se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

**Calcio antagonistas:** El Calcio disminuye los efectos de los Calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.  
**Fosfatos de potasio:** El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso, al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

**Levotiroxina:** La administración simultánea de las formas orales de Calcio y Levotiroxina, disminuyen los niveles circulantes de ésta, al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar un intervalo de al menos dos horas, entre estas dos medicaciones, con el fin de evitar este fenómeno.

**Vía de administración:** Biocalcium® D Polvo Efervescente, está diseñado para la administración por vía oral; Se debe disolver el contenido de un sobre en un vaso con agua, que no sea mineral ni gasificada

Dosificación y grupo etario: Cada sobre de Biocalcium® D, provee 600 mg de Calcio elemental. Este contenido de Calcio de cada sobre permite administrar uno cada 12 horas o cada 24 horas. Debido a que cuando se suministra Calcio, la supresión de la paratohormona es mucho mayor en la noche que durante el día, en caso de administrar una sola dosis, es preferible que sea en la mañana. Las dosis recomendadas según The Endocrin Society de Estados Unidos y por otras sociedades científicas de diferentes países para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son: En adultos de 19- 50 años se requiere por lo menos 600 UI / día de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular. No se sabe si 600 UI / día es suficiente para proporcionar todos los potenciales beneficios no esqueléticos para la salud asociados con la vitamina D. Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D constantemente por encima de 30 ng / ml (valor normal) se requiere al menos 1500 a 2000 UI / d de vitamina D.

Estas mismas guías sugieren que todos los adultos de edades entre 50 y 70 años y mayores de 70 años requieren al menos 600 y 800 UI / d, respectivamente de vitamina D. No se sabe hasta el momento si dichas dosis son suficientes para garantizar los beneficios no musculo esqueléticos asociados a la Vitamina D; Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D por encima de 30 ng / ml se requieren al menos 1500-2000 IU / d de vitamina D suplementada.

La absorción de Calcio se puede ver favorecida o interferida con los alimentos.

Alimentos con altos contenidos de fitatos o fibra vegetal, disminuirán la absorción de Calcio por lo tanto no deben consumirse cuando se administra el Calcio. Por el contrario, alimentos ricos en grasas, por su estímulo de la secreción de ácidos biliares que favorece la absorción de Calcio, lo mismo que alimentos ricos en disacáridos que también favorecen la absorción, contribuirán a una mejor absorción del Calcio.

La toma de un suplemento de Calcio, no exige al usuario o paciente de tener una dieta balanceada con un aporte de Calcio suficiente, para lo cual debe consumir por lo menos una vez al día algún producto lácteo. La base de la suplementación de Calcio, es que la persona ya está ingiriendo 700 mg de Calcio, que es lo que suministra la dieta promedio latinoamericana.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica para la nueva asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017014677

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente así:

**Composición:** Cada Sobre de Biocalcium® D contiene carbonato de calcio 1.668,1 mg, equivalentes a 600 mg de calcio elemental y vitamina D 800

**Forma farmacéutica:** Polvo Efervescente

**Indicaciones:** Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D. Prevención y tratamiento de la osteoporosis

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Hipercalciuria, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evitar la administración simultánea con digitálicos, Fenitoína, Fenobarbital y otros preparados que contengan Vitamina D. No está indicado en hipoparatiroidismo. Las sales de Calcio están contraindicadas en pacientes con fibrilación ventricular. Las sales de Calcio deben ser usadas con precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedades cardíacas o renales y en pacientes que reciben digitálicos.

**Advertencias y precauciones:** Al utilizar Biocalcium® D MK Sobres, se debe tener especial precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedad cardíaca o renal, que reciben glucósidos cardíacos y en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

**No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.**

**Reacciones adversas:** Puede ser irritante para el tracto gastrointestinal y producir dispepsia y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vomito, hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia, en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y bicarbonato de Sodio.

**Interacciones:** Glucósidos cardíacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardíacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estas drogas se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse

suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

**Tetraciclinas:** El Calcio forma con las tetraciclinas, unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral.

**Fenobarbital y Fenitoína:** Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

**Fluoruros:** La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

**Orlistat:** Por el mecanismo de acción del Orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

**Bifosfonatos:** El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar una media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

**Beta bloqueadores:** El Calcio disminuye la efectividad de los beta bloqueadores, por un mecanismo de interacción aún desconocido, se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

**Calcio antagonistas:** El Calcio disminuye los efectos de los Calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

**Fosfatos de potasio:** El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso, al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

**Levotiroxina:** La administración simultánea de las formas orales de Calcio y Levotiroxina, disminuyen los niveles circulantes de ésta, al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar un intervalo de al menos dos horas, entre estas dos medicaciones, con el fin de evitar este fenómeno.

**Vía de administración:** Biocalcium® D Polvo Efervescente, está diseñado para la administración por vía oral; Se debe disolver el contenido de un sobre en un vaso con agua, que no sea mineral ni gasificada

**Dosificación y grupo etario:** Cada sobre de Biocalcium® D, provee 600 mg de Calcio elemental. Este contenido de Calcio de cada sobre permite administrar uno cada 12 horas o cada 24 horas. Debido a que cuando se suministra Calcio, la supresión de la paratohormona es mucho mayor en la noche que durante el día, en caso de administrar una sola dosis, es preferible que sea en la mañana. Las dosis recomendadas según The Endocrin Society de Estados Unidos y por otras sociedades científicas de diferentes países para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son: En adultos de 19- 50 años se requiere por lo menos 600 UI / día de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular. No se sabe si 600 UI / día es suficiente para proporcionar todos los potenciales beneficios no esqueléticos para la salud asociados con la vitamina D. Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D constantemente por encima de 30 ng / ml (valor normal) se requiere al menos 1500 a 2000 UI / d de vitamina D.

Estas mismas guías sugieren que todos los adultos de edades entre 50 y 70 años y mayores de 70 años requieren al menos 600 y 800 UI / d, respectivamente de vitamina D. No se sabe hasta el momento si dichas dosis son suficientes para garantizar los beneficios no musculo esqueléticos asociados a la Vitamina D; Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D por encima de 30 ng / ml se requieren al menos 1500- 2000 IU / d de vitamina D suplementada.

La absorción de Calcio se puede ver favorecida o interferida con los alimentos.

Alimentos con altos contenidos de fitatos o fibra vegetal, disminuirán la absorción de Calcio por lo tanto no deben consumirse cuando se administra el Calcio. Por el contrario, alimentos ricos en grasas, por su estímulo de la secreción de ácidos biliares que favorece la absorción de Calcio, lo mismo que alimentos ricos en disacáridos que también favorecen la absorción, contribuirán a una mejor absorción del Calcio.

La toma de un suplemento de Calcio, no exime al usuario o paciente de tener una dieta balanceada con un aporte de Calcio suficiente, para lo cual debe consumir por lo menos una vez al día algún producto lácteo. La base de la suplementación de Calcio, es que la persona ya está ingiriendo 700 mg de Calcio, que es lo que suministra la dieta promedio latinoamericana.

**Condición de venta:** Con fórmula médica.

**Norma farmacológica:** 8.2.6.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.

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

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.6.1 B12 ANKERMANN

Expediente : 20123416  
 Radicado : 2017020991  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Artesan Pharma GmbH & Co. KG

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1mg de Cianocobalamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Deficiencia de vitamina B12, la cual se puede manifestar como trastornos de maduración de las células rojas de la sangre (trastornos de la hematopoyesis, tales como anemia megaloblástica, macrocítica hiper Cromica, perniciosa y otras anemias macrocíticas) y/o trastornos neurológicos tales como mielosis espinal (lesión de la médula espinal).

La deficiencia de vitamina B12 puede ser una dieta pobre o deficiente (por ejemplo dieta vegetariana estricta), por alteraciones en la absorción de nutrientes (mala absorción debido a la producción inadecuada de factor intrínseco), enfermedades del ileon terminal (por ejemplo, enfermedad celíaca, infestación por tenia de los peces o síndrome de "asa ciega" o desorden heredado del transporte de vitamina B12

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones: Debido a la gravedad de la enfermedad y las posibles consecuencias para la respuesta inadecuada o falta de cumplimiento con el plan de tratamiento, debe controlarse estrechamente el efecto del tratamiento con una terapia oral. Se recomienda, 7 días después del inicio del tratamiento, deben ser evaluados los síntomas, el recuento de reticulocitos, , recuento sanguíneo completo (incluyendo la medición de la hemoglobina Hb y Hematocrito Hk) así como el volumen corpuscular medio. (VCM). A partir de entonces, deberían controlarse los síntomas, el recuento

sanguíneo y el VCM en intervalos de 4 semanas en el primer trimestre del tratamiento y si el cumplimiento por parte del paciente es bueno, nuevamente a intervalos de 6 meses/anual. En sospecha de incumplimiento, pueden ser necesarios controles más frecuentes.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia hereditaria a la fructosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar B12 Ankermann®

Reacciones adversas: La evaluación de las frecuencias de los efectos secundarios se definen como:

Muy comunes ( $\geq 1/10$ )

Comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco Comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10$  de 1000 a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo

Poco Comunes: reacciones de hipersensibilidad graves, que pueden manifestarse como urticaria, sarpullido o picazón en grandes partes del cuerpo.

No conocida: Erupción cutánea similar al acné.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No conocido: fiebre

Interacciones: La absorción de la vitamina B12 es inhibida por la colchicina, aminoglucósidos, neomicina, ácido aminosalicílico, antiepilépticos, biguanidas, cloranfenicol, colestiramina, sales de potasio, metildopa, antiácidos (como el omeprazol, cimetidina) y alcohol.

Vía de administración: Las tabletas recubiertas deben tomarse enteras, sin masticar con un vaso de agua, preferiblemente en la mañana y con estómago vacío.

Dosificación y grupo etario:

Síntomas de una deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Terapia inicial	Terapia de mantenimiento
Pacientes con hallazgos hematológicos y neurológicos severos adicionales	parenteral	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes con problemas neurológicos severos aislados	parenteral	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes con hallazgos hematológicos y/o neurológicos	2 x 2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes sin síntomas hematológicos y neurológicos	2 x 1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Estatus post-gastrectomía u otros problemas de reabsorción.	1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Razones dietéticas (por ejemplo, vegetariana, etc.)	1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 1 mg de cianocobalamina

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:** Deficiencia de vitamina B12, la cual se puede manifestar como trastornos de maduración de las células rojas de la sangre (trastornos de la hematopoyesis, tales como anemia megaloblástica, macrocítica hipercromica, perniciosa y otras anemias macrocíticas) y/o trastornos neurológicos tales como mielosis espinal (lesión de la médula espinal).

La deficiencia de vitamina B12 puede ser una dieta pobre o deficiente (por ejemplo dieta vegetariana estricta), por alteraciones en la absorción de nutrientes (mala absorción debido a la producción inadecuada de factor intrínseco), enfermedades del ileon terminal (por ejemplo, enfermedad celíaca, infestación por tenia de los peces o síndrome de "asa ciega" o desorden heredado del transporte de vitamina B12

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**Advertencias y precauciones:** Debido a la gravedad de la enfermedad y las posibles consecuencias para la respuesta inadecuada o falta de cumplimiento con el plan de tratamiento, debe controlarse estrechamente el efecto del tratamiento con una terapia oral. Se recomienda, 7 días después del inicio del tratamiento, deben ser evaluados los síntomas, el recuento de reticulocitos, , recuento sanguíneo completo (incluyendo la medición de la hemoglobina Hb y Hematocrito Hk) así como el volumen corpuscular medio. (VCM). A partir de entonces, deberían controlarse los síntomas, el recuento sanguíneo y el VCM en intervalos de 4 semanas en el primer trimestre del tratamiento y si el cumplimiento por parte del paciente es bueno, nuevamente a intervalos de 6 meses/anual. En sospecha de incumplimiento, pueden ser necesarios controles más frecuentes.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia hereditaria a la fructosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar B12 Ankermann®

**Reacciones adversas:** La evaluación de las frecuencias de los efectos secundarios se definen como:

**Muy comunes ( $\geq 1/10$ )**

**Comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**

**Poco Comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )**

**Raras ( $\geq 1/10$  de 1000 a  $< 1/1000$ )**

**Muy raras ( $< 1/10.000$ )**

**No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

### Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo

**Poco Comunes:** reacciones de hipersensibilidad graves, que pueden manifestarse como urticaria, sarpullido o picazón en grandes partes del cuerpo.

**No conocida:** Erupción cutánea similar al acné.

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

**No conocido:** fiebre

**Interacciones:** La absorción de la vitamina B12 es inhibida por la colchicina, aminoglucósidos, neomicina, ácido aminosalicílico, antiepilépticos, biguanidas, cloranfenicol, colestiramina, sales de potasio, metildopa, antiácidos (como el omeprazol, cimetidina) y alcohol.

**Vía de administración:** Las tabletas recubiertas deben tomarse enteras, sin masticar con un vaso de agua, preferiblemente en la mañana y con estómago vacío.

**Dosificación y grupo etario:**

Síntomas de una deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Terapia inicial	Terapia de mantenimiento
Pacientes con hallazgos hematológicos y neurológicos severos adicionales	parenteral	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes con problemas neurológicos severos aislados	parenteral	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes con hallazgos hematológicos y/o neurológicos	2 x 2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Pacientes sin síntomas hematológicos y neurológicos	2 x 1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Estatus post-gastrectomía u otros problemas de reabsorción.	1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día
Razones dietéticas (por ejemplo, vegetariana, etc.)	1-2 comprimidos recubiertos/día	1-2 comprimidos recubiertos/día

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

**Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10**

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



## Hipercalcemia

- \* Renal y trastornos urinarios:  
Hipercalciuria, nefrolitiasis.

### Interacciones:

Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina

### Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Una tableta al día con las comidas.

### Vía de Administración: Oral

### Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001376 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.8 aprobaciones de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración
- SPC v 1.0 de 16 de Agosto, 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la condición de venta del producto de la referencia debe ser con fórmula médica teniendo en cuenta que incluye indicaciones que requieren diagnóstico y manejo médico. La Sala hace extensivo lo anterior a todos los productos que tengan una composición similar e incluya la indicación de osteoporosis.

La Sala, ratifica el concepto del Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.8., en el sentido de indicar que el producto de la referencia se recomienda aprobar únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene: carbonato de calcio 600 mg; vitamina D3 1000 UI; magnesio 50 mg; zinc 7.5 mg; manganeso 1.75 mg y cobre 0.5 mg

### Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:** Coadyuvante en el manejo de preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de osteoporosis.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal. Hipercalcemia e hipercalcemia

**Precauciones y Advertencias:**

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

**No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.**

**Embarazo y lactancia:**

Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

**Sobredosis:**

En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

**Reacciones Adversas:**

Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

- \* **Gastrointestinal:**  
Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, náusea, vómito.
- \* **Metabolismo y trastornos nutricionales:**  
Hipercalcemia
- \* **Renal y trastornos urinarios:**  
Hipercalcemia, nefrolitiasis.

**Interacciones:**

Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos:** Una tableta al día con las comidas.

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20**

**Adicionalmente, la Sala considera que se debe eliminar del resumen de las características del producto (SPC) la siguiente afirmación: Después de los 12 años, no importa cuál sea su edad no importa cuando usted empiece, nunca es demasiado tarde para tomar Caltrate.**

### **3.1.6.3. VITAROS 3 mg/g CREMA**

Expediente : 20113619  
 Radicado : 2016113896  
 Fecha : 19/08/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).

- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

#### Precauciones y Advertencias:

##### Efectos Locales

##### Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

##### Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

##### Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

##### Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

##### Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

#### Precauciones Generales:

##### Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

##### Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

##### Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

##### Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

##### Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

##### Reacciones Adversas:

##### Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales,

transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

#### Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común  $\geq 1/10$ ; Común  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; No común  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ; Raros  $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ; Muy raros  $<1/10000$ ).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene
		En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
		Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital

	Poco frecuente	Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo†  En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

#### Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

#### Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

#### Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

#### Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

#### Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

\* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* **Insuficiencia Renal:**

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* **Pediátricos:**

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

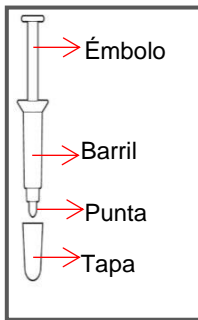
**Método de Administración:**

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

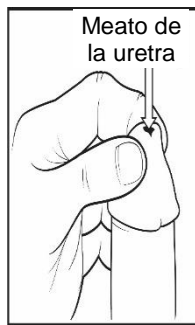
1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador
2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

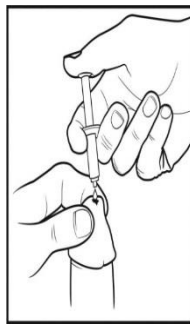
Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inseto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS QUIMICA

#### 3.3.1 VALGANCICLOVIR 450 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20100178  
 Radicado : 2017011536  
 Fecha : 31/01/2017  
 Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 450mg de Valganciclovir Base

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por cmv) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por cmv) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).

Contraindicaciones: Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratogénico y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénesis. Se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

- Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por cmv) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por cmv) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).
- Indicado en neonato con infección congénita sintomática por CMV desde el nacimiento hasta los dos meses. Prevención de los 4 meses a los 6 años de enfermedad por CMV en trasplante renal y cardiaco.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

### 3.3.2 OPDIVO® 100 mg/10 mL OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20091924 / 20108161

Radicado : 2017011964 / 2017011968  
 Fecha : 01/02/2017  
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada 10mL contiene 100mg de Nivolumab  
 Cada 4mL contiene 40mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nscl, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones melanoma irresecable o metastásico 1. Opdivotm (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. 2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación braf v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de braf 3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

**Contraindicaciones:** Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. **Precauciones y advertencias:** opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. **reacciones adversas:** la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas

más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Noviembre 2016. Código 1371268A1
- Información para prescribir versión Noviembre 2016. Código 1371268A1

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo®, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo® (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo®, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Linfoma de Hodgkin clásico (cHL)

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión

luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y tratamiento con brentuximab vedotina post trasplante.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar la indicación linfoma de hodgkin clásico (cHL), dado que el interesado no allega estudios clínicos suficientes para justificar su uso en la indicación solicitada ya que presento un estudio fase I y un estudio fase II que aún se encuentra en curso.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe anexar información que de soporte al cambio de la indicación en melanoma sin que previamente el paciente no haya respondido al tratamiento de ipililumab y un inhibidor de BRAF.

### 3.3.3 OPDIVO® 100 mg/10 mL OPDIVO® 40 mg /4 mL

Expediente : 20091924 / 20108161  
Radicado : 2017011969 / 2017011971  
Fecha : 01/02/2017  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de nivolumab  
Cada 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones melanoma irresecable o metastásico 1. Opdivotm (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. 2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF 3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento

de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

**Contraindicaciones:** Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. **Precauciones y advertencias:** opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. **reacciones adversas:** la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. **Interacciones:** no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Noviembre 2016. Código: 1371268A0
- Información para Prescribir versión Noviembre 2016. Código: 1371268A0

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo®, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK

deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

#### Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo® (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo®, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

#### Carcinoma de células renales

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

#### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario la espera de los resultados definitivos del estudio que se encuentra en curso en la indicación “carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN): OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino” para poder hacer una adecuada evaluación en el balance riesgo beneficio.

### 3.3.4 PUROXAN TABLETAS 400 mg

Expediente : 19903260  
 Radicado : 2017015638  
 Fecha : 08/02/2017  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 400mg de Doxofilina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la teofilina o a alguno de los componentes del preparado, pacientes con infarto agudo de miocardio, hipotensión y embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Medicamento alternativo en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en adultos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones, únicamente así:

**Nuevas indicaciones:**

**Medicamento alternativo cuando los medicamentos de primera línea han sido insuficientes en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos.**

### 3.3.5 FORMITROL® COMPRIMIDOS

Expediente : 19960031  
 Radicado : 2017019979  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Lidocaína base + 2mg de Cetrimonio bromuro

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiséptico Bucofaríngeo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva dosificación:

Dejar disolver lentamente en la boca 1 comprimido cada 3 horas.

Nueva vía de administración: Oral

Nuevas indicaciones:

Antiséptico bucofaríngeo

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Mantener fuera del alcance de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación:**

**Dejar disolver lentamente en la boca 1 comprimido cada 3 horas.**

**Vía de administración: bucal**

**Nuevas indicaciones:**

**Antiséptico bucofaríngeo**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los componentes. Mantener fuera del alcance de los niños.**

**3.3.6 NPLATE® 250 µg  
NPLATE® 500 µg**

Expediente : 20027769 / 20036108  
 Radicado : 2017021275 / 2017021282  
 Fecha : 17/02/2017  
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

#### Composición:

Cada 0.5 mL contiene 250 µg de romiplostim  
 Cada 1 mL contiene 500 µg de romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Nplate® está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas.

- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de e. Coli.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o bien son potenciales efectos de clase, basados en el mecanismo de

Acción farmacológica de los estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO).

- Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento.
- Aumento de la reticulina en la médula ósea.
- Complicaciones tromboticas / tromboembolicas.
- Progresión de neoplasias hematopoyeticas existentes o síndrome mielodisplásico (SMD)
- pérdida de respuesta a romiplostim.
- efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos.

#### Uso por especialista

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 6, de febrero de 2017
- Información para prescribir versión 6, de febrero de 2017

#### Nueva dosificación:

#### Dosis y administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado. Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, con base en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de  $50 \times 10^9/L$  a  $200 \times 10^9/L$ .

#### Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 y 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 y 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

#### Pacientes Pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia estuvo entre 3 y 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de la dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de la dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Adultos (Tabla 1) o la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

#### Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula con base en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Table 1. Guía para Ajuste de la Dosis en Adultos con Base en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
<b>La dosis inicial es de 1 mcg/kg, con base en el peso corporal del paciente</b>		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en pasos de 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el <b>recuento de plaquetas recomendado de 50 a 200 x 10<sup>9</sup>/L.</b>	Cada 2 semanas
> 400	<p>No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea &lt; 200 x 10<sup>9</sup>/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado.</li> <li>Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.</li> </ul>	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección <b>ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.</b>		

Tabla 2. Guía para Ajuste de la Dosis en Pacientes Pediátricos con Base en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (X 10 <sup>9</sup> /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
<b>La dosis inicial es de 1 mcg/kg, con base en el peso corporal del paciente</b>		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	<p>No administrar, suspender la dosis programada.</p> <p>Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea &lt; 200 x 10<sup>9</sup>/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado.</li> <li>▪ Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para PTI administrado simultáneamente.</li> </ul>	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Recuento de Plaquetas (X 10 <sup>9</sup> /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, con base en el peso corporal del paciente		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección <b>ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.</b>		

Tabla 3. Guía para Calcular la Dosis Total y el Volumen a Administrar de Nplate

Dosis	<p>Dosis Individual para el paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis (mcg/kg)</p> <p>Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas.</li> <li>En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los <b>cambios en el peso corporal</b>. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.</li> </ul>
Concentración	<p><b>Frasco Ampolla Reconstituido:</b> La reconstitución inicial del producto liofilizado con <b>Agua Estéril para Inyección</b> produce una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de frascos ampolla.</p> <p><b>Dilución:</b> La dilución a 125 mcg/mL con <b>cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes</b>, podría ser necesaria para garantizar el volumen exacto a administrar.</p>
Volumen a Administrar	<p><b>Volumen a Administrar (mL) = Dosis (mcg) / Concentración (mcg/mL)</b></p> <p>(Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana)</p> <p>Si el Volumen a Administrar con base en la reconstitución inicial es menor a 0,05 mL, es necesaria la dilución para garantizar la dosificación exacta.</p>
Ejemplo:	<p>Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de Nplate.</p> <p>Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Volumen a Administrar (mL) = 10 mcg/500 mcg/mL = 0,02 mL</p>

	<p>Debido a que el Volumen a Administrar calculado es menor a 0,05 mL, el producto debe diluirse como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución</b>. El Volumen a Administrar debe recalcularse utilizando la concentración diluida (125 mcg/mL).  <math display="block">\text{Volumen a Administrar (mL)} = 10 \text{ mcg} / 125 \text{ mcg/mL} = 0,08 \text{ mL}</math></p>
--	---

### Discontinuación del Tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían evaluarse clínicamente y periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta 10 mcg/kg.

### Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, el danazol y la azatioprina se redujeron o discontinuaron cuando se administraron en combinación con Nplate.

### Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

### Reconstitución

El frasco ampolla monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por frasco ampolla es de 250 mcg en 0,50 mL). Adicionalmente se incluye un sobrellenado en cada frasco ampolla para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

El frasco ampolla monodosis de 500 mcg se reconstituye con 1,20 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por frasco ampolla es de 500 mcg en 1,00 mL). Adicionalmente se incluye un sobrellenado en cada frasco ampolla para garantizar la administración de 500 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del frasco ampolla puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o decoloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o decoloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un frasco ampolla.

Tabla 4. Contenido y Reconstitución de los Frascos Ampolla Monodosis de Nplate

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total de Romiplostim por Frasco Ampolla		Volumen de Agua Estéril para Inyección	Producto Administrable y Volumen	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar	1,20 mL	500 mcg en 1,00 mL	500 mcg/mL

### Dilución (Necesaria para Volúmenes Menores a 0,05 mL)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección produce una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de frasco ampolla. Si el volumen a administrar calculado de romiplostim con base en la reconstitución inicial de 500 mcg/mL es menor a 0,05 mL, se requiere un paso de dilución adicional a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (*USP* o equivalente) estéril sin conservantes para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de Dilución

	Frasco ampolla de 250 mcg	Frasco ampolla de 500 mcg
Agregar este volumen de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes, al <b>Frasco Ampolla Reconstituido</b>	2,25 mL	3,75 mL
Concentración después de la dilución	125 mcg/mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

### Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso de 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantenía en una jeringa desechable, o de 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantenía en el frasco ampolla original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido que requiera dilución adicional debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los frascos ampolla originales, protegidos de la luz.

### Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea.

#### Nuevo grupo etario:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

#### Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Advertencias

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO).

##### Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento.

Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

#### Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

#### Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

#### Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD)

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

### Pérdida de la Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

### Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

### Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

### Precauciones

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

#### Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

#### Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más

altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal materno y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

#### Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

#### Uso en Pacientes Pediátricos

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados; un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC de 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4% - 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC de 95%: 1,90 – 43,20; valor  $p = 0,0018$ ).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

#### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran  $\geq 65$  años y 27 (10%) eran  $\geq 75$ . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

### Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

### Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

### Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

### Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios adicionales que demuestren la verdadera eficacia y seguridad en la indicación y grupo etario propuestos, debido a que los estudios presentados tienen poca casuística y no tiene comparador activo.

### 3.3.7. ACTEMRA

Expediente : 20002627 / 20002629  
 Radicado : 2016040126 / 2017010353 / 2016040127 / 2017010351  
 Fecha : 30/01/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A.

#### Composición:

Cada jeringa prellena con 10mL contiene 200mg de tocilizumab  
 Cada jeringa prellena con 4mL contiene 80mg de tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En

estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

**Contraindicaciones:**

- infecciones: en pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la AR, la AIJP o la AIJS moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con AIJP o AIJS que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.
- complicaciones de una diverticulitis: se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.
- tuberculosis: como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJS o la AIJP, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.
- vacunas: no deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen AIJS o AIJP, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. El intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores.

**Reacciones de hipersensibilidad:** se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera

infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente. -hepatopatía activa e insuficiencia hepática: el tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática. -reactivación vírica: se ha descrito reactivación vírica (p. Ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis. -trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab. -pruebas de laboratorio: \*neutropenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un RAN < 2 x 10<sup>9</sup>/l. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l. La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. En la AIJP y la AIJS, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario < 100 x 10<sup>3</sup>/ml. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario < 50 x 10<sup>3</sup>/ml. La cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. En la AIJP y la AIJS, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*elevación de las transaminasas hepáticas: En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. Ej.: MTX) en combinación con tocilizumab. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de ALAT o ASAT > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento. Las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según

las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. En la AIJP y la AIJS, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad). Los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJP y la AIJS a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales. -embarazo: no hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica. -lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IGG en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012869 concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.3.1., con el fin de anexar documentación clínica que demuestra la eficacia y seguridad de Actemra en pacientes con AR temprana, razón por la cual solicita la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 11.0 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión CDS 11.0 de Marzo de 2014

Nuevas indicaciones:

Actemra (tocilizumab) en combinación con metrotexate está indicado en pacientes con artritis reumatoide temprana, moderada o grave, que no había recibido anteriormente tratamiento con metrotexate.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que los estudios clínicos allegados no son evidencia suficiente para sustentar la**

**introducción temprana de este producto teniendo en cuenta los antecedentes de manejo de la enfermedad con otros medicamentos modificadores de enfermedad suficientemente documentados, la duración de los estudios y el curso natural de la enfermedad.**

### 3.3.8. FASLODEX® 250 mg/5mL

Expediente : 19955642  
 Radicado : 2016189501  
 Fecha : 29/12/2016  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa pre llenada por 5 mL contiene 250mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Clave: 2-2016, Fecha preparación de la versión: Diciembre de 2016
- Inserto profesional: Fuente: Doc ID-003475268 Versión 1.0, Fecha: 12 Octubre 2016

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad:

- No tratadas previamente con terapia endocrina, o tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017022099 del 20/02/2017.

### 3.3.9 SYSTANE® BALANCE

Expediente : 20029977  
 Radicado : 2016096779  
 Fecha : 18/07/2017  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 6mg de Propilenglicol

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones: Lágrimas artificiales. systane® balance gotas lubricantes promueve la estabilidad de la película lacrimal y la restauración y protección de la superficie ocular, siendo indicado como lágrimas artificiales para el alivio temporal del ardor e irritación ocular debida al ojo seco.

Contraindicaciones: Opara uso tópico únicamente. ohipersensibilidad al medicamento. osuspender el tratamiento y consultar al médico si se experimenta dolor ocular, cambios en la visión, hinchazón o el enrojecimiento o irritación ocular empeora, persiste o dura más de 72 horas.

Precauciones: no debe usarse el producto trascurridos 6 meses después de abierto el envase por primera vez. No debe usarse si el producto cambia de color. No tocar la punta del gotero con ninguna superficie para evitar la contaminación del producto. Una vez el producto es usado, el mismo debe ser tapado inmediatamente. La tapa no debe permanecer fuera del contenedor cuando el producto no esté en uso. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones, reacciones adversas y método de administración.
- Inseto TDOC-0052201 versión 1.0, Effective Date 2 May 2016
- Información para prescribir TDOC-0052201 versión 1.0, Effective Date 2 May 2016

Nueva dosificación:

Posología

Adultos y ancianos: Instilar 1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Systane Balance no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal: La seguridad y eficacia de Systane Balance no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal

Nuevas indicaciones:

Systane Balance es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debido a la sequedad del ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Balance no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Balance y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Balance sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Balance en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no

irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

#### Lactancia

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Balance sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

#### Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas.

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Nuevas interacciones: No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

#### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Balance. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

#### Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

#### Método de administración:

- Exclusivo para uso ocular
- Son usar si el producto cambia de color.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Agitar bien antes de usar
- Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilarse previo a la inserción de los lentes de contacto y tras la remoción de los lentes de contacto. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones, reacciones adversas y método de administración.**
- **Inserto TDOC-0052201 versión 1.0, Effective Date 2 May 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0052201 versión 1.0, Effective Date 2 May 2016**

**Nueva dosificación:**

**Posología**

**Adultos y ancianos:** Instilar 1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

**Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de Systane Balance no han sido establecidas en niños.

**Insuficiencia Hepática y Renal:** La seguridad y eficacia de Systane Balance no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal

**Nueva indicaciones:**

**Systane Balance es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debido a la sequedad del ojo.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones**

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Balance no deben usar este producto.

#### Advertencias y precauciones especiales para el uso

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Balance y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

##### Fertilidad

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Balance sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad.

##### Embarazo

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Balance en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

##### Lactancia

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Balance sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

#### Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas.

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

**Nuevas interacciones:** No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

#### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Blance. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

### Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

### Método de administración:

- Exclusivo para uso ocular
- Son usar si el producto cambia de color.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Agitar bien antes de usar
- Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilarse previo a la inserción de los lentes de contacto y tras la remoción de los lentes de contacto. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie.
- Coloque la tapa después de usar.

### 3.3.10. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507  
 Radicado : 2016103238  
 Fecha : 29/07/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata. Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.7. LLAMADOS A REVISIÓN DE OFICIO

#### 3.7.1. DAPAGLIFLOZINA

Radicado : 17036614  
 Expediente : 20067183 / 20082695 / 20093349  
 Fecha : 03/04/2017  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.5, con el fin de allegar respuesta emitida por la casa matriz en marzo de 2017, en la cual se presenta el informe actualizado de seguridad enfatizado en el riesgo de amputación y su efecto en la relación beneficio/riesgo para los productos abajo referenciados.

Así mismo informa que Astrazeneca monitoreará de cerca el tema de acuerdo con las normas vigentes de actividades de farmacovigilancia; que no ha recomendado un cambio en la actual caracterización del perfil de riesgo de dapagliflozina y dapagliflozina+metformina FDC y que, por esta razón, Astrazeneca no está planeando revisar el etiquetado global y en consecuencia no se propone una actualización de la información para prescribir en Colombia en este momento.

Los productos propiedad de AstraZeneca para los cuales se aplica la respuesta corresponden a los siguientes:

Producto	Expediente	Principio activo	Titular
Forxiga® 10 mg comprimidos recubiertos	20067183	Dapagliflozina propanodiol monohidrato 12,3mg equivalente a 10 mg de dapagliflozina	Astrazeneca uk limited
Xigduo®xr 5mg/1000mg	20082695	Clorhidrato de metformina 1000mg + dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a dapagliflozina 5mg	Astrazeneca ab
Xigduo® xr 10mg/1000mg tabletas recubiertas de liberacion prolongada	20093349	Clorhidrato de metformina 1000mg + dapagliflozina propanodiol monohidrato	Astrazeneca ab

		equivalente dapagliflozina 20mg	a	
--	--	------------------------------------	---	--

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con los reportes internacionales de reacciones adversas graves con canagliflozina, los cuales no han sido descartados como efecto de clase, recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan inhidores del transportador de sodio y glucosa (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) para que incluyan en precauciones y advertencias la posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/  
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920  
 Fecha : 30/09/2016  
 Fecha C.R. : 09/02/2017  
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.
2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

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

### 3.8.2. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856  
 Radicado : 2016068419  
 Fecha : 22/12/2016  
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049821 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Las estatinas son el fármaco de elección y la piedra angular en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, considerándose que los efectos pleitrópicos de las mismas se consigue solo con tratamiento intensivo (Dosis Altas), y que la atorvastatina en dosis de 40 a 80mg es una de las dos estatinas recomendadas para terapia intensiva
- La dosificación de atorvastatina 40mg + EPA y DHA 1g en una sola cápsula permite administrar una dosis de estatina adecuada para la terapia intensiva en pacientes con RCV alto que requieran reducción >50% de LDLc con la dosis recomendada de omega-3 para el manejo en prevención secundaria de la ECV y permitirá alcanzar el máximo beneficio de cada uno de sus componentes.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049281 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

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

### 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

#### 3.10.1. RADICADO 17028259

Fecha : 10/03/2017  
 Interesado : Tecnoquímicas

El interesado presenta la Sala de Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el siguiente planteamiento:

Tenemos un desarrollo de Ketoprofeno liberación prolongada en cápsula por 150mg, libera 75mg de forma inmediata y 75mg en forma prolongada similar al Bi-profenid de Sanofi-Aventis. Como Ketoprofeno es una molécula con más de 40 años de uso, nos encontramos el innovador de este producto. Nuestro desarrollo es similar a la tecnología de liberación usada por Biprofenid, con los mismos perfiles de liberación in vitro. Como este Bi-profenid ya está aprobado en Colombia.

- ¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?
- En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

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

### 3.10.2. RADIESSE

Radicado : 17011118  
 Fecha : 01/02/2017  
 Interesado : Raisbeck & Castro S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada mediante el presente derecho de petición para reconsiderar el concepto emitido en el numeral 3.11.2 del Acta No. 24 primera parte de 2016 y se emita un nuevo concepto en el sentido de establecer si el producto Radiesse (+) Lidocaine es considerado como medicamento. Adicionalmente, en caso de que este producto no sea considerado medicamento se solicita la devolución de trámite a la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, para dar continuidad al trámite de solicitud de Registro Sanitario bajo radicado inicial No. 2016043382.

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

### 3.11. CONSULTAS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
 Carrera 10 N.º 64/28  
 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 10 de 2017 SEMPB Primera Parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

### 3.11.1. HBED - PSMA COLD KIT, MATERIA PRIMA (PSMA) PRECURSORA DE GALIO 68

Radicado : 2016180815  
 Fecha : 15/12/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se conceptúe si el producto de la referencia empleado para detectar y diagnosticar el cáncer de próstata, puede ser considerado como medicamento, ya que en una consulta realizada a la Sala Especializada de Dispositivos Médicos se conceptuó lo siguiente:

*“...3.12. El Doctor Elkin Otálvaro, Director de Dispositivos Médicos, mediante el consecutivo 500-1264-17, solicita se conceptúe en el sentido de establecer si el producto HBED-PSMA COLD KIT, es considerado Dispositivo Médico, teniendo presente que es un precursor de Galio 68 GAPSMA-11, donde PSMA es el antígeno de membrana específico de la próstata, que es expresada por casi todos los cánceres de próstata. El (HBSE-PSMA), se une con alta afinidad al receptor de PSMA, siendo este un objetivo biológico ideal para formación de imágenes PET de alta calidad facilitando así la detección y diagnóstico clínico del cáncer.*

**Concepto:** Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, conceptúa que el producto HBED-PSMA COLD KIT, no es considerado un Dispositivo Médico, teniendo presente su indicación y composición, éste se clasificaría como un radiofármaco con propiedades diagnósticas y terapéuticas, debido a que la evidencia científica disponible sobre las aplicaciones del Galio 68 GAPSMA-11, son tanto para diagnóstico como para tratamiento. Utilizado sólo el Galio 68 GAPSMA-11 con un sistema Tomografía por Emisión de Positrones – PET, sirve como un marcador específico de las células neoplásicas para la detección temprana de cáncer de próstata, lo cual permite utilizar una menor dosis de radiación en menor tiempo al realizar el tratamiento del paciente, conllevando a una disminución en la ocurrencia de posibles efectos adversos. Al utilizar el producto objeto de la consulta con moléculas tales como <sup>90</sup>Y-90 (Itrio) o <sup>177</sup>Lu (Lutecio), se encontró que tiene propiedades terapéuticas, es decir, una vez la membrana de la célula neoplásica es marcada, se inyectan microesferas radioactivas directamente dentro de las arterias que suministran sangre al tumor, permitiendo que la radiación llegue directamente al tumor. Para ampliar la información al respecto se recomienda consultar los siguientes links:

1. [http://irjnm.tums.ac.ir/article\\_15753\\_a44c2244263a10b993dadd0ab0c8b755.pdf](http://irjnm.tums.ac.ir/article_15753_a44c2244263a10b993dadd0ab0c8b755.pdf)
2. [http://m.jnm.snmjournals.org/content/57/supplement\\_2/1117.short?rss=1&related-urls=yes&legid=jnumed%3b57/supplement\\_2/1117](http://m.jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/1117.short?rss=1&related-urls=yes&legid=jnumed%3b57/supplement_2/1117)
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27231953>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607173>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>
6. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-084X2012000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2012000100001)
7. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000400012](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000400012)
8. <http://anmi.be/press-release/icm-anmi-pr.pdf>
9. <http://anmi.be/press-release/gms-anmi-pr.pdf>

*En este sentido, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos, recomienda al interesado solicitar la evaluación del producto objeto de la consulta, a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos por ser un radiofármaco...”*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un medicamento dado que tiene indicaciones terapéuticas y diagnósticas en cáncer de próstata, por lo tanto debe surtir el trámite de evaluación farmacológica ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos.

### 3.11.2. SYNACTHEN

Radicado : 17022853  
Fecha : 28/02/2017  
Interesado : Grupo de Apoyo a Comisión Revisora

Composición: Cada ampolla contiene 250 µg de Tetracosactida Hexaacetato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Norma: 9.1.5.0.N10

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la norma farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud fue resuelta en el numeral 3.16.1 de la presente Acta.

### 3.11.3. STERITALC – TALCO ESTÉRIL

Radicado : 17036473  
Fecha : 08/04/2017  
Interesado : Medinistros S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Conceptuar acerca del producto de la referencia del fabricante

Novatech S.A. Indicado para pleuritis crónica principalmente maligna, Neumotórax espontáneo, otros casos en los que se ha indicado pleurodesis.

Lo anterior con el fin de aclarar si el producto debe ser registrado ante el INVIMA como dispositivo médico o como medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es un medicamento dado que no está ejerciendo efectos farmacológicos específicos, sino que ejerce efectos mecánicos, por lo que se debe considerar un dispositivo médico. Lo anterior debido a que un medicamento según Artículo 2º del Decreto 677 de 1995: *“Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.”*

#### 3.11.4. LUPATOL

Radicado : 17032096  
 Fecha : 22/03/2017  
 Interesado : Pronuclear S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 17008395 de 26/01/2017, con el fin de allegar el certificado de Polatom de 15 de marzo de 2017 y solicitar nuevamente la exclusión del listado de vitales no disponibles del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud ya fue resuelta en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.11.1.

#### 3.11.5. BIG OX O2

Radicado : 17030303  
 Fecha : 16/03/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación de un producto en proyecto de comercialización en Colombia, este producto no tiene como propósito diagnosticar,

tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad, es para uso recreativo únicamente no para uso médico.

Se presenta como una alternativa al uso del café o bebidas energizantes que traen efectos secundarios negativos.

Componente principal: Oxígeno comprimido

Uso previsto:

- Ayudar a apoyar la recuperación física luego del esfuerzo físico.
- Ayudar a apoyar la reducción de dolores de cabeza causados por la resaca.
- Ayudar a apoyar el aumento de enfoque y concentración debido a largas horas de trabajo, o concentración mental exhaustiva
- Ayudar a apoyar el incremento de energía previo a, y durante el esfuerzo físico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien el oxígeno se encuentra incluido en las normas farmacológicas aceptado como gas medicinal, la presentación solicitada no reúne las características ni la justificación para ser considerado como medicamento.

### 3.17. AUDIENCIAS

#### 3.17.1. GILENYA® 0.5 mg CAPSULA DURA

Expediente : 20032912  
 Radicado : 16109532  
 Fecha : 14/10/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Abril de 2017 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos respecto a la inclusión de la molécula fingolimod en la lista del Anexo técnico de la Resolución 1124 de 2016 por medio de la cual se acoge el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia.

#### 3.17.2. KISQALI® 200mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20115059  
 Radicado : 16121782  
 Fecha : 15/11/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Marzo de 2017 al interesado Pfizer S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón al concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.4.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 3:00 pm del día 27 de Abril de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL  
 GUTIERREZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora