



La salud
es de todos

Minsalud

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

ACTA No. 10 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

25, 26, 27 y 28 DE JUNIO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Johanna Andrea García Cortes
Lina Maria Cabanzo Castro
Marisol Garcia Hernandez
Mayra Alejandra Gómez Leal
Judith Del Carmen Mestre Arellano

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. PERAMPANEL

Expediente : 20151095
Radicado : 20181186830 / 20191039631
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 2 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 4 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 10 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 12 mg de Perampanel

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12 mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampnel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampnel a 4 mg/día.

Anticonceptivos orales: Perampnel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Adultos y adolescentes:

Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial:

Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis:

Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve (CrCl \geq 50 mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave (CrCl <30 mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampnel.

Insuficiencia hepática:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016274 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.1.2, 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 dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia y la evaluación farmacológica para el producto Perampanel 12 mg tabletas fabricado por Lafrancol S.A.S. de Colombia frente al producto de referencia Fycompa® de Eisai, Inc.

Composición: Cada tableta contiene 12 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12 mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.

Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes:

Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial:

Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día.

Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia en las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis:

Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve (CrCl ≥ 50 mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave (CrCl < 30 mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

La Sala en aplicación al Artículo 12 de la Resolución 1124 de 2016 y por tratarse de un medicamento de características de titulación de dosis, por sus características biofarmacéuticas y su grupo terapéutico, recomienda incluir el principio activo Perampanel en el en el anexo técnico No. 2 de la mencionada resolución.

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

**3.1.1.2. MYZENT 0.25 mg
MAYZENT 2 mg**

Expediente : 20154415
Radicado : 20181008438
Fecha : 09/05/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:
Ninguna

Precauciones y advertencias:

Infecciones Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Mayzent si el paciente contrae una infección grave.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Si se sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Mayzent. Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Mayzent 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda suspender el tratamiento con Mayzent desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

Edema macular En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento.

Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Mayzent es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bradiarritmia Frecuencia cardíaca Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1.

Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6.

El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento. Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG])

Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento El inicio del tratamiento con

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mayzent con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera.

Dosis de Mayzent por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan.

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes.

En la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada. El uso de Mayzent en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos.

Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada. Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT.

El inicio del tratamiento con Mayzent puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posibilidad de administrar Mayzent en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas.

Conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular.

En entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase.

Fase inicial de tratamiento. Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent.

En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea 50 l.p.m.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento

Función hepática Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo.

En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática. Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent. Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Mayzent.

El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores. La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento Después de retirar el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Serias:

Tipo RAM: HERPES ZOSTER

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: NEVUS MELANOCITICO

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: LINFOPENIA

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: CONVULSIONES

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: TEMBLOR

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: EDEMA MACULAR

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: BRADICARDIA

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: BLOQUEO A-V

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: HIPERTENSION

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia: Muy frecuente

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

No serias:

Tipo RAM: CEFALEA

Frecuencia: Muy frecuente

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

Tipo RAM: MAREO

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: NAUSEAS

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: DIARREA

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: MUSCULO, DOLOR

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: ASTENIA

Frecuencia: Frecuente

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

Tipo RAM: ALTERACIÓN DE FUNCION HEPATICA

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 11.3

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Tipo: Medicamento

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

Tipo: Medicamento

Descripción: Betabloqueantes

Tipo: Medicamento

Descripción: Vacunas

Tipo: Medicamento

Descripción: Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Tipo: Medicamento

Descripción: Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Tipo: Medicamento

Descripción: Anticonceptivos orales

Tipo: Laboratorio

Descripción: Pruebas de laboratorio El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Mayzent. Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración:

Oral

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Myzent 0.25 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años

Cantidad: 250

Unidad de medida: µg

Cada: 24

Unidad de tiempo: Hora(s)

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Myzent 2 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años

Cantidad: 2

Unidad de medida: mg

Cada: 24

Unidad de tiempo: Hora(s)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

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

3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.2.1 OZEMPIC® (1.34 mg/ml)

Expediente : 20125116
Radicado : 20181211101 / 20191064449
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Ozempic® no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Ozempic® no es un sustituto de la insulina.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Acta No. 10 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Interacciones:

Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002202 emitido mediante Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Ozempic® 1 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0.
- Ozempic® 0.25, 0.5 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0

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

3.1.2.2 TREMFYA

Expediente : 20154065
Radicado : 20181232591 / 20191072962
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento alternativo en el tratamiento de psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o tolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (≥1/10)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis - Adultos (18 años o más)

Tremfya™ se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placa

La dosis recomendada de Tremfya™ es de 100 mg administrados en inyección subcutánea a la semana 0, semana 4 y cada 8 semanas de aquí en adelante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003945 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181232591
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181232591

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

3.1.2.3 **ULTOMIRIS™ 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION**

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20153253
Radicado : 20181220259 / 20191071130
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Ravulizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Ultomiris™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a ravulizumab o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones meningocócicas serias

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Ultomiris™ aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede presentarse enfermedad meningocócica debido a cualquier serotipo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados contra las infecciones meningocócicas antes, o al momento de iniciar Ultomiris™. Los pacientes que inicien tratamiento con Ultomiris™ antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas contra slos serotipos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes deben vacunarse o revacunarse de acuerdo con las directrices nacionales vigentes sobre el uso de la vacuna.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se debe considerar la guía oficial para el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han reportado casos de infecciones/sepsis meningocócicas graves o fatales en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Todos los pacientes deben ser monitorizados por signos tempranos de infección y sepsis meningocócica, evaluarlos inmediatamente si se sospecha de infección y tratarlos con

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





antibióticos adecuados. Los pacientes deben ser informados sobre estos signos y síntomas y de los pasos que deben tomar para buscar atención médica de inmediato. Los médicos deben suministrar a los pacientes un folleto informativo del paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Vacunación

La vacunación puede activar aún más el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, pueden experimentar aumento en los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. Por lo tanto se debe monitorizar de cerca a todos los pacientes por síntomas de la enfermedad después de la vacuna recomendada.

Otras infecciones sistémicas

La terapia con Ultomiris™ debe administrarse con precaución en los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ultomiris™ bloquea la activación del complemento terminal; por lo tanto los pacientes pueden tener una mayor susceptibilidad a las infecciones, especialmente a las infecciones causadas por la especie Neisseria.

Debe entregarse a los pacientes la información del Folleto de Información del Paciente para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes.

Reacciones a la Infusión

La administración de Ultomiris™ puede resultar en reacciones a la infusión. En los estudios clínicos, algunos pacientes con HPN experimentaron reacciones a la infusión de gravedades leves y transitorias (p.ej., lumbago y dolor relacionado con la infusión). Estas reacciones no requirieron la interrupción de Ultomiris™.

Inmunogenicidad

El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmune. En los estudios en pacientes con HPN (N = 261), solo se reportó 1 (0.38%) con anticuerpo anti- medicamento surgido del tratamiento con Ultomiris™. Este anticuerpo anti- medicamento fue de naturaleza transitoria, de títulos bajos y no estuvo correlacionado con la respuesta clínica o los eventos adversos.

Descontinuación del Tratamiento

Si los pacientes con HPN descontinúan el tratamiento con Ultomiris™, deberán ser monitorizados de cerca por signos y síntomas de hemólisis, identificada por una LDH

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevada, junto con una súbita disminución en el tamaño del clon de HPN o la hemoglobina, o por la reaparición de síntomas tales como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), evento adverso vascular mayor (incluyendo trombosis), disfagia, o disfunción eréctil. Todos los pacientes que suspendan Ultomiris™ deben ser monitorizados durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se presentan signos y síntomas de hemólisis después de la interrupción, incluyendo LDH elevada, considere reiniciar el tratamiento con Ultomiris™.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por vial. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que reciben dietas con control de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos abajo mencionados reflejan la exposición de 261 pacientes con HPN quienes recibieron Ultomiris™ y que representan 177 años paciente.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue cefalea. Las reacciones adversas más graves en los pacientes en los estudios clínicos fueron la infección meningocócica y la sepsis meningocócica.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 suministra las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas reportadas muy frecuentemente ($\geq 1/10$) frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o con poca frecuencia ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) con Ultomiris™ se listan por sistema órgano clase y término preferido. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones Adversas Reportadas en 261 Pacientes con HPN en los Estudios Clínicos

Sistema Órgano Clase MedDRA	Muy frecuente ($\geq 1/10$);	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis		Infección meningocócica, Sepsis meningocócica
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos gastrointestinales		Vómito, Náusea, Diarrea, Dolor abdominal, Dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido, Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, Artralgia, Mialgia, Espasmos musculares	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Pirexia, Enfermedad Griposa, Fatiga, Escalofríos, Astenia	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios clínicos de HPN, la reacción adversa más grave con Ultomiris™ fue la infección/sepsis meningocócica. Las infecciones meningocócicas en los pacientes tratados con Ultomiris™ se presentaron como sepsis meningocócica. Los pacientes deben ser informados de los signos y



La salud
es de todos

Minsalud

síntomas de septicemia meningocócica y deben ser advertidos de buscar inmediata atención médica.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite la monitorización continua del balance riesgo/ beneficio del producto medicinal. A los profesionales de la salud se les pide reportar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa – IV

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Pacientes adultos con HPN

El régimen de dosis recomendado para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con HPN consiste de una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante infusión intravenosa. Las dosis a administrar se basan en el peso corporal del paciente, como lo muestra la Tabla 1. Las dosis de mantenimiento deben administrarse a un intervalo de una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permite una variación ocasional en el programa de la dosis de ± 7 días desde el día programado para la infusión (exceptuando la primera dosis de mantenimiento de Ultomiris™), pero la siguiente dosis debe administrarse de acuerdo con el programa original.

En el caso de los pacientes que cambian de Soliris® a Ultomiris™, la dosis de carga de Ultomiris™ debe administrarse 2 semanas después de la última infusión de Soliris, y luego se administran las dosis de mantenimiento una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después la administración de la dosis de carga, como lo muestra la Tabla 1.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Régimen de dosis Ultomiris™ basado en el peso

Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)
≥ 40 a < 60	2400	3000
≥ 60 a < 100	2700	3300
≥ 100	3000	3600

La HPN es una enfermedad crónica; se recomienda que el tratamiento con Ultomiris™ continúe durante toda la vida del paciente.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ultomiris™ en niños con HPN de 0 a <18 años de edad. No existen datos disponibles.

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad)

Ultomiris™ puede administrarse a pacientes con HPN de 65 años de edad o más. No existe evidencia que indique la necesidad de precauciones especiales para el tratamiento de la población geriátrica.

Pacientes con Anemia Aplásica

Ultomiris™ puede administrarse a pacientes con HPN tratados con medicamentos concomitantes para anemia aplásica (incluyendo terapias inmunosupresoras). No existe evidencia que indique la necesidad de precauciones especiales para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica.

Insuficiencia Renal y Hepática

No se han llevado a cabo estudios que examinen los efectos de la insuficiencia renal o hepática. No existe evidencia de necesidad de ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Ultomiris™ debe diluirse a una concentración final de 5 mg/mL. Solo para infusión intravenosa. Debe administrarse a través de un filtro de 0.22 µm.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar mediante inyección intravenosa, ni mediante inyección en bolo.

Para las instrucciones de dilución y tasas de infusión del medicamento antes de la administración.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003944 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181220259
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181220259

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario)

3.2.1. INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427
Radicado : 20181117710 / 20181256409
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de suspensión inyectable de vacuna contiene 15 µg por mL de antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus recomendada.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like

strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

- De Neuraminidasa:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la gripe, especialmente en aquellas personas que corren un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.

Precauciones y advertencias: Conservar en la nevera (+2°C a +8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la inyección, debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente.

Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de administrar.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se desea administrar una dosis de 0,25 ml a partir de una jeringa de 0,5 ml, debe empujarse la parte frontal del émbolo hasta el límite de la marca, de tal modo que la mitad del volumen sea eliminado; un volumen de 0,25 ml de la vacuna permanece en la jeringa, apropiado para la inyección. Ver también la sección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El efecto seroprotector de la vacuna se produce generalmente al cabo de 2-3 semanas. La duración de la inmunidad a cepas homólogas o a cepas muy estrechamente relacionadas con las cepas de la vacuna varía, pero suele oscilar entre 6 - 12 meses.

Período de validez de 1 año.

Reacciones adversas:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos:

La seguridad de las vacunas de la gripe se ha evaluado en ensayos abiertos no controlados, realizados según los requisitos anuales actualizados. La seguridad se evalúa durante los tres días siguientes a la vacunación. Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos según la frecuencia siguiente: Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia, artralgia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, malestar, escalofríos, cansancio.

Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis e induración*.

* Estas reacciones están catalogadas según la escala anterior como frecuentes (>1/100, <1/10) y suelen desaparecer entre el primero y segundo días sin tratamiento.

Reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización:

Las reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización son, además de las reacciones observadas durante los ensayos clínicos, las siguientes:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.



- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas que conducen a shock en muy raras ocasiones, angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, tales como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.
- Trastornos vasculares: Vasculitis relacionada en casos muy raros con afectación renal transitoria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas generalizadas, que incluyen prurito, urticaria o rash inespecífico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA o a través de nuestra página www.prosefar.com

Interacciones: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Vía de administración: La vacunación con jeringas prellenada de dosis única, se debe realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica

Niños a partir de 36 meses: 0,5 ml.

Niños de 6 meses a 35 meses: Pueden administrarse dosis de 0,25 ml ó 0,50 ml.

Para niños que no hayan sido previamente vacunados, se recomienda administrar una segunda dosis, dejando como mínimo un período de tiempo de 4 semanas.

Niños menores de 6 meses: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inluvac en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Grupo etario: Inluvac tetra está indicado en adultos y niños a partir de los 6 meses.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

al Auto No. 2018012470 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2, 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.2. FIBRYGA

Expediente : 20150730
Radicado : 20181181465 / 20191057444 / 20191075355
Fecha : 24/04/2019
Interesado : Biospifar S.A

Composición:

Cada vial de 50mL contiene 1 g de fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.
- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida
- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis peroperatoria en pacientes con hipo o afibrinogenemia. Congénita con tendencia a la hemorragia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tromboembolismo

Existe el riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, especialmente con dosis altas o dosis repetidas.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Los pacientes a los que se les administra fibrinógeno humano deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes postoperatorios o perioperatorios, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con el fibrinógeno plasmático humano debe ponderarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha y cuidadosa.

Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, el tratamiento médico estándar para shock debe ser implementado.

Nivel de Sodio

Fibryga contiene hasta 132 mg (5,8 mmol) de sodio por botella. Esto se correlaciona con 9,2 mg (0,4 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica una dosis inicial de 70 mg /kg de peso corporal. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Seguridad contra Virus

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis.

Incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos derivados del plasma humano.

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

Inmunogenicidad

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con concentrado de fibrinógeno.

Reacciones adversas:

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con este producto.

En estudios clínicos, se han descrito las siguientes reacciones adversas: pirexia leve, notificada de un paciente, y erupción de fármacos, en forma de reacción cutánea leve de picazón y enrojecimiento después de la administración del producto, también se informó de un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de los productos de fibrinógeno humano con otros medicamentos.

Vía de administración:

Método de administración

Infusión intravenosa o inyección.

Fibryga debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosificación individual y la cantidad y frecuencia de administración deben determinarse en base al

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente individual mediante la medición regular del nivel de fibrinógeno en el plasma y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otras terapias de reemplazo utilizadas.

El nivel normal de fibrinógeno plasmático está en el intervalo de 1,5-4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático por debajo del cual pueden ocurrir hemorragias es de aproximadamente 0.5– 1.0 g/l.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida de hemorragia.

Para prevenir el sangrado excesivo durante los procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l y mantener el fibrinógeno a este nivel hasta que se asegure la hemostasia y por encima de 0,5 g/l hasta que se complete la cicatrización de la herida.

En el caso de un procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio de hemorragia, la dosis debe calcularse como sigue:

Dosis (mg/kg de peso corporal) = [Nivel objetivo (g/L) – nivel medido (g/L)] / 0.018 (g/L por mg/kg de peso corporal)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse en función del estadoclinico del paciente y de los resultados de laboratorio.

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no se requiere habitualmente tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con las metas terapéuticas del médico para un paciente dado.

Posología en poblaciones específicas

Pacientes Pediátricos

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8. y 5.1. pero no se puede recomendar una posología en niños.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos de Fibryga no incluyeron pacientes de 65 años o más para proporcionar evidencia concluyente de si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

2. Tratamiento del sangrado

Sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita

El sangrado debe tratarse para lograr un nivel plasmático de fibrinógeno objetivo recomendado de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta que se asegure la hemostasia.

Condición de venta:

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002445 emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181181465
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181181465

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

3.2.3. SOMAVERT 10mg SOMAVERT 15mg

Expediente : 20150502
Radicado : 20181177103 / 20191072684
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 10 mg de Pegvisomant.
Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 15 mg de Pegvisomant.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con acromegalia que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación y en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no hayan normalizado las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) o no haya sido tolerado.

Contraindicaciones:

El pegvisomant está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Pacientes con insuficiencia Hepática y/o Renal.

Precauciones y advertencias:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Antes del inicio de pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [(alanina aminotransferasa sérica (ALT, por sus siglas en ingles), aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en ingles), bilirrubina total sérica (TBIL, por sus siglas en ingles) y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)]. con respecto al inicio de pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras se está en tratamiento con pegvisomant, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el inicio del tratamiento con Pegvisomant en base a las pruebas hepáticas basales y para el control periódico de las pruebas hepáticas durante el tratamiento con Pegvisomant.



Niveles basales PH	Recomendaciones
Normal	<ul style="list-style-type: none">• Se puede tratar con pegvisomant.• Las concentraciones séricas de ALT y AST deben ser monitoreadas en intervalos de 4 a 6 semanas por los primeros 6 meses de tratamiento con pegvisomant, o en cualquier momento en pacientes que muestren síntomas que sugieran hepatitis.
Elevado, pero menor o igual a 3 veces ULN	Se puede tratar con pegvisomant; sin embargo, se debe monitorear PH mensualmente por lo menos 1 año después del inicio de la terapia y posteriormente dos veces al año por el siguiente año.
Mayor que 3 veces ULN	<ul style="list-style-type: none">• No realizar tratamiento con pegvisomant hasta realizar un estudio exhaustivo que establezca la causa de la disfunción hepática del paciente.• Determinar si hay colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia previa con análogos de la somatostatina.• Con base en el estudio, considere iniciar la terapia con pegvisomant.• Si la decisión es tratar al paciente, PH y los síntomas clínicos deben ser monitoreados de manera muy cercana.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato transaminasa; PH=Pruebas de función hepática; ULN=Límite superior normal.

El pegvisomant no reduce el tamaño de tumores hipofisarios que segregan hormona del crecimiento. Todos los pacientes que tienen estos tumores deben someterse a vigilancia periódica para detectar el posible crecimiento del tumor.

No se debe iniciar o continuar el pegvisomant si hay presencia de signos de enfermedad hepática, antes de comenzar una amplia evaluación de la función hepática.

El pegvisomant hace reacción cruzada con pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento en suero, lo cual da lugar a que se sobreestimen los niveles de la hormona del crecimiento. Además, el tratamiento con pegvisomant se traduce en una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento. Por tanto, no se pueden usar los niveles séricos de la hormona del

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crecimiento para evaluar el tratamiento con pegvisomant. Antes bien, los niveles séricos de IGF-I deberán ser vigilados y mantenidos dentro del intervalo normal ajustado para la edad mediante el ajuste de la dosis de pegvisomant.

El pegvisomant es un potente antagonista de la hormona del crecimiento. Hay que establecer una estrecha vigilancia de los signos y síntomas clínicos de un estado de deficiencia de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con pegvisomant, incluso en pacientes que tienen niveles séricos elevados de la hormona del crecimiento.

Durante el tratamiento con pegvisomant, los pacientes que reciben terapia antidiabética pueden necesitar que se les reduzcan sus dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales porque el pegvisomant aumenta la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

En pacientes diabéticos, el médico puede necesitar ajustar la cantidad de insulina o de otros medicamentos que esté consumiendo. Se debe avisar al médico si se ha utilizado previamente otros medicamentos para el tratamiento de la acromegalia o medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Efectos secundarios poco comunes: disminución de la glucosa en la sangre.

Reacciones adversas:

La relación que se incluye a continuación contiene las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con SOMAVERT.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con pegvisomant (n=550), la mayoría de las reacciones adversas con pegvisomant fueron de intensidad leve a moderada, de duración limitada y no fue necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con acromegalia tratados con pegvisomant durante los ensayos clínicos realizados, fueron cefalea 25%, artralgia 16% y diarrea 13%.

Tabla de reacciones adversas

El listado que se indica a continuación contiene las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o que fueron notificadas de manera espontánea, clasificadas según el sistema de clasificación de órgano y sistemas.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $\leq 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema Inmunológico			reacciones de hipersensibilidad ^b	reacción anafiláctic ^{a,b} , reacción anafilactoide ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia	
Trastornos Psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblores, mareo, hipoestesia	narcolepsia, migraña, disgeusia	
Trastornos oculares		dolor ocular	Astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardiacos		edema periférico		

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		Laringoespasma
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de transaminasas)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito, exantema	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema, urticaria	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Arthralgia	mialgia, artritis		
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteinuria, poliuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia), síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia		
--	--	--	--	--

a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por eritemas y dolor localizados, que se resolvieron de forma espontánea con tratamiento sintomático local, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con pegvisomant. Se han observado casos de hipertrofia en el lugar de administración incluyendo lipohipertrofia.

Se observó el desarrollo de anticuerpos aislados de baja titulación para la hormona de crecimiento en el 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafiléctoides, laringoespasma, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

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:

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Se debe considerar si se continúa el tratamiento con análogos de la somatostatina. El uso de pegvisomant en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la acromegalia no se ha investigado de forma extensa.

Los pacientes que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden necesitar que se les reduzca la dosis de estas sustancias activas a causa del efecto del pegvisomant sobre la sensibilidad a la insulina. Interacciones con opiáceos.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El pegvisomant guarda una significativa similitud estructural con la hormona del crecimiento lo cual hace que presente reacción cruzada con las pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de pegvisomant en general son de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones séricas reales de la hormona del crecimiento que se ven en los acromegálicos, las mediciones de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento serán informadas de forma espuria en las pruebas comercialmente disponibles para determinar la hormona del crecimiento. Por esta razón, se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Previo al inicio de la terapia con pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina sérica total (TBIL) y fosfatasa alcalina (ALP)]. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras está en pegvisomant, consulte la Tabla 1 en Advertencias y precauciones especiales de uso.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I antes de iniciar la terapia. Administre una dosis de carga de 40 u 80 mg de pegvisomant bajo supervisión médica. A partir de ese momento, el paciente debe comenzar inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de pegvisomant. El sitio de inyección debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I cada 4 a 6 semanas y realice ajustes de dosis apropiados en incrementos de 5 mg / día para mantener el nivel sérico de IGF-I dentro del rango normal ajustado por edad y aliviar los signos y síntomas de la acromegalia. La dosis máxima no debe exceder 30 mg / día.

Para reconstituir el pegvisomant, inyecte 1 mL del diluyente proporcionado en el empaque (agua estéril para inyección) dentro del vial de pegvisomant en polvo, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial. Sostenga el vial entre las

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



palmas de las dos manos y hágalo girar suavemente hasta que se disuelva el polvo. NO AGITE EL VIAL, porque esto puede ocasionar la desnaturalización del pegvisomant. Después de la reconstitución, cada vial contiene 10 o 15 mg de pegvisomant en 1 mL de solución. La solución debe estar transparente después de la reconstitución. Si la solución está turbia o contiene partículas, no la inyecte. Sólo se debe administrar una dosis de cada vial, y la solución se debe dar lo más pronto como posible después de la reconstitución (no deben pasar más de 6 horas).

Ancianos

No se necesita hacer ajustes de la dosis.

Niños

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en niños.

Pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002442 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.2.7.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0
- Información para rprescribir versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. LEVITRA® 20 MG LEVITRA® 10 MG LEVITRA® 5 MG

Expediente : 19930240 / 19930241 / 19930242

Radicado :

20181180718 / 20191072039

20181180717 / 20191072033

20181180714 / 20191072018

Fecha : 16/04/2019

Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Vardenafil

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Vardenafil

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Vardenafil

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones:

Para el expediente 19930240 y 19930242

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la pde en la vía del óxido nítrico/gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sgc) está contraindicado. El uso concomitante de levitra con inhibidores de la proteasa del vih, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del cyp3a4.

Para el expediente 19930241

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la pde en la vía del óxido nítrico/gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sgc) está contraindicado. El uso concomitante de levitra con inhibidores de la proteasa del vih, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del cyp3a4. Riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000294, Auto No. 2019000295 y Auto No. 2019000297 respectivamente, emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 17
- Información para prescribir Versión 17

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

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluidos los comprimidos recubiertos de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con las dosis de ketoconazol o itraconazol de \leq 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con indinavir y ritonavir, que son inhibidores muy potentes del CYP3A4, está contraindicado.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada, con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inicial mas baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o combinado con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Se recomienda realizar una historia clínica y exploración física completas por parte del médico, para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

El Inserto y la información para prescribir se recomiendan negar puesto que no se ajustan al concepto de la Sala.

3.4.1.11 LEVITRA ® ODT 10 MG

Expediente : 20027462
Radicado : 20181180720 / 20191072099
Fecha : 16/04/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene 10mg de Vardenafil

Forma farmacéutica:

Tableta orodispersable

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la pde en la vía del óxido nítrico /gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (sgc) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del cyp3a4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000296 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.2.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 17

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





- Información para prescribir Versión 17

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil*

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

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluidos los comprimidos recubiertos de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con las dosis de ketoconazol o itraconazol de \leq 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con indinavir y ritonavir, que son inhibidores muy potentes del CYP3A4, está contraindicado.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada, con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inicial más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o combinado con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supraterapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Se recomienda realizar una historia clínica y exploración física completas por parte del médico, para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

El inserto y la información para prescribir se recomiendan negar puesto que no se ajustan al concepto de la Sala.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20181209558 / 20191055647
Fecha : 27/03/2019
Interesado : ABBVIE SAS

Composición: Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Adultos

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide: 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 fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (farmses). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farmses.

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira®ac ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Humira®ac induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Humira®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes 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.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidradenitis supurativa: Humira®AC 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 de la hs.

Uveítis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®ac 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. Humira®ac puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

Humira®ac 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.

Enfermedad de crohn en pediatría

Humira®ac 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.

Psoriasis en placa en pediatría

Humira®ac está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Humira®ac no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del tnf. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del tnf, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del tnf, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC .

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guérin (bcg)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC . A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del tnf.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC .

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del tnf, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del tnf son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del tnf en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis b

El uso de agentes bloqueadores del tnf se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del vhb que ocurre junto con la terapia bloqueadora del tnf ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del vhb. Los pacientes en riesgo de infección por vhb deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por vhb, antes de iniciar la terapia bloqueadora del tnf. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del tnf en pacientes identificados como portadores del vhb. Los pacientes que son portadores del vhb y que requieren tratamiento con bloqueadores del tnf deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para vhb durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del vhb, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del tnf para prevenir la reactivación del vhb. En pacientes que desarrollan reactivación del vhb, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de guillain barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del tnf, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del tnf, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del tnf.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del tnf. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de hodgkin y no-hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células t hepatoesplénicas (hstcl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC . No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC .

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC .

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del tnf en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del tnf.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del tnf. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC . A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC . Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del tnf

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del tnf, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del tnf. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del tnf no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con ar tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



células asesinas naturales (nk, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC .

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (icc), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del tnf una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la icc, incluyendo empeoramiento de la icc y nueva aparición de icc. Se han reportado también casos de empeoramiento de la icc en pacientes que reciben adalimumab. Los

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000963 emitido mediante Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.8.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 03320418, Abril 2018 allegado mediante radicado No. 20191055647
- Información para prescribir CCDS 03320418, Abril 2018 allegada mediante radicado No. 20191055647
- Instrucciones de uso CCDS 03320418, Abril 2018 allegada mediante radicado No. 20191055647

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC .

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de Humira®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Dosis de Humira®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de Humira®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas
Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Acta No. 10 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.



Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Nuevas contraindicaciones:

Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia (Ver Infecciones Oportunistas).

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC .

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC , todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC . Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)*.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC .

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC , de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC . A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC .

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

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 la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMEs biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 5 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 5: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis,

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común Poco común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas) Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión),

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepato biliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
	Poco común	
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del	Común	Alteraciones de la cicatrización

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
procedimiento		

- * La información adicional se puede encontrar en
Contraindicaciones,
Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas
- ** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Humira®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 6: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	
(**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.8.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CCDS 03320418, Abril 2018 allegado mediante radicado No. 20191055647**
- **Información para prescribir CCDS 03320418, Abril 2018 allegada mediante radicado No. 20191055647**
- **Instrucciones de uso CCDS 03320418, Abril 2018 allegada mediante radicado No. 20191055647**

Nueva dosificación:

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC .

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de Humira®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de Humira®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de Humira®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas
Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.



Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Nuevas contraindicaciones:

Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC .

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC , todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC . Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)*.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC .

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC , de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC . A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC .

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

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 la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 5 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 5: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Común	por herpes viral) Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común Poco común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas) Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común Común Poco común Raro	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia Trombocitopenia, leucocitosis Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco	diplopía

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares *	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y coledocitis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco	Sudoración nocturna,

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	cicatrices
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
	Poco	

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en
Contraindicaciones,
Advertencias y Precauciones y Reacciones
Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de Humira®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX),

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	
(**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.5.2. XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg /0.5ml
XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150mg /1ml**

Expediente : 20094435 / 20104049
Radicado : 20191069673 / 20191069674
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 75 mg de Omalizumab

Cada 1mL de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Asma: xolair® (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados. Urticaria crónica espontánea: xolair® (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra el omalizumab. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos tromboembólicos-arteriales

Durante el uso de omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018
- Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en el asma alérgica

La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).
^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).
^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas



IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS:
VÉASE LA TABLA 4.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
> 100-200											375
> 200-300											375
> 300-400											450
> 400-500											525
> 400-500											375
> 400-500											375
> 400-500											525
> 400-500											600
> 500-600											375
> 500-600											450
> 500-600											450
> 500-600											600
> 600-700	225										
> 600-700		225									
> 600-700			300								
> 600-700				375							
> 600-700					450						
> 600-700						450					
> 600-700							525				
> 600-700								600			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

No hay datos suficientes para recomendar una dosis

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $>1/100$ a $<1/10$), infrecuentes (de $>1/1000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$), y muy raras ($<1/10\ 000$).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangiitis).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un informe de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad sobre las reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la cuarta dosis y hasta cuanto tiempo se han detectado estas reacciones con el uso continuo de este medicamento

3.5.3 XOLAIR ® 150 MG

Expediente : 19953339
Radicado : 20191069945
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 1.2mL de producto reconstituido contiene 150mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados. Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria. Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191069945
- Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018 allegada mediante radicado No. 20191069945

Nueva dosificación / grupo etario:
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología en el asma alérgica

La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).
^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).
^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.



Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	600
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	600	600
>400-500	225	300	450	450	600	600	600	600	600	600
>500-600	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
>600-700	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)														
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200				
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225				
> 100-200											375				
> 200-300											375	525			
> 300-400											450	525			
> 400-500											375	375	525	600	
> 500-600											375	450	450	600	
> 600-700											225	375	450	525	600
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600							
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600								
> 900-1000	225	300	375	450	525	600									
> 1000-1100	225	300	375	450	600	No hay datos suficientes para recomendar una dosis									
> 1100-1200	300	300	450	525	600										
> 1200-1300	300	375	450	525											
> 1300-1500	300	375	525	600											

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $>1/100$ a $<1/10$), infrecuentes (de $>1/1000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$), y muy raras ($<1/10\ 000$).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangiitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un informe de seguridad sobre las reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la cuarta dosis y hasta cuanto tiempo se han detectado estas reacciones con el uso continuo de este medicamento.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
Radicado : 20191050221
Fecha : 19/03/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)

Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide de la tosferina (PT): 25µg

Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg

Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)

tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D

tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D

tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b

(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg

conjugado al toxoide tetánico

como proteína portadora aproximadamente 25µg

Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado para la inmunización activa de lactantes desde la edad de dos meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo b.

También está indicado como dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos difteria, tétanos y pertussis (DTP), polio y Hib.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada o Hib.

Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix -IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;
- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- Datos de post-comercialización

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea ³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T

Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.

Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular



Dosificación y Grupo etario:
Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto GDS 12/IPI 08 (29/09/2016)
- Información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016)

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.2. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20191067644
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico \geq de 20 UI; Toxoide tetánico \geq 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños de seis semanas a 24 meses de edad contra la difteria, el tétano, la tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas provocadas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

El uso de esta vacuna debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción anafiláctica después de una administración anterior de Hexaxim.

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes para detectar residuos (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B), a cualquier vacuna antipertúsica, o después de la administración anterior de Hexaxim o una vacuna que contiene los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si la persona ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, que haya ocurrido dentro de los 7 días

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posteriores a la vacunación anterior con una vacuna contra la tos ferina (vacunas antipertúsicas de células enteras o acelulares).

En estas circunstancias, la vacunación antipertúsica debería discontinuarse y el transcurso de la vacunación debería continuar con vacunas antidiftéricas, antitetánicas, antihepatítica B, antipoliomielítica y contra la Hib.

La vacuna antipertúsica no debe administrarse a personas con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento para la afección, que la afección se haya estabilizado y el beneficio pese claramente más que el riesgo.

Precauciones y advertencias:

Hexaxim no prevendrá la enfermedad provocada por patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, puede esperarse que la hepatitis D no pueda prevenirse mediante inmunización ya que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B. Hexaxim no protegerá contra la infección por hepatitis provocada por otros agentes tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos hepáticos.

Debido al extenso período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección por hepatitis B no reconocida esté presente al momento de la vacunación. Puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B en esos casos.

Hexaxim no protege contra enfermedades infecciosas provocadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis de otros orígenes.

Antes de la inmunización

La inmunización debería posponerse en personas que padecen enfermedad febril o infección aguda moderada a grave. La presencia de una infección menor y/o fiebre de bajo grado no debe resultar en aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debería ser precedida por una revisión de la historia clínica de la persona (en particular vacunaciones anteriores y posibles reacciones adversas). La administración de Hexaxim debe considerarse cuidadosamente en personas que tienen un historial de reacciones graves o severas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenía componentes similares.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de inyectar un agente biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevención de alergias o cualquier otra reacción. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar disponibles fácilmente la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de presentarse un episodio anafiláctico excepcional tras la administración de la vacuna.

Si se sabe que ocurrió alguno de los siguientes eventos después de recibir alguna vacuna antipertúsica, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar más dosis de la vacuna contra la tos ferina:

- Temperatura ≥ 40 °C dentro de las 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado tipo choque (episodio hipotónico hiporresponsivo) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Llanto persistente e inconsolable por ≥ 3 horas, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

Pueden existir algunas circunstancias, tales como la gran incidencia de tos ferina, cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles.

Los antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Hexaxim. Debe hacerse un seguimiento atento de las personas con un historial de convulsiones febriles ya que dichos eventos pueden producirse dentro de los 2 a 3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido un síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial luego de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una atenta consideración de los potenciales beneficios y posibles riesgos, tal como si se ha completado la vacunación primaria o no. La vacunación generalmente está justificada para personas cuya primera vacunación esté incompleta (es decir, que se hayan recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse mediante tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, en las personas con

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunodeficiencia crónica, como en casos de infección por VIH, se recomienda la vacunación, a pesar de que la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Poblaciones especiales

No hay datos disponibles para bebés prematuros. Sin embargo, puede observarse una respuesta inmune más baja y el nivel de protección clínica es desconocido.

No se han estudiado las respuestas inmunitarias a la vacuna en el contexto de polimorfismo genético.

En personas con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta alterada de la hepatitis B y debería considerarse la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B de acuerdo con el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie al del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de uso

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como todas las vacunas inyectables, se debe administrar cuidadosamente la vacuna en personas con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico ya que pueden producirse hemorragias tras la administración intramuscular.

Al administrar las series de vacunación primaria a lactantes muy prematuros (nacidos con \leq de 28 semanas de gestación) y, en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de realizar un monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Debido a que el beneficio de vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debería retenerse ni retrasarse.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Dado que el antígeno de polisacáridos capsulares Hib se excreta en la orina, es posible observar un resultado positivo en el análisis de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Deberán realizarse otras pruebas para confirmar la infección de Hib durante este período.

Reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos en personas que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente informadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de la inyección.

Se observó una reatogenicidad solicitada ligeramente mayor después de la primera dosis en comparación con las dosis posteriores.

La seguridad de Hexaxim en niños de más de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de reacciones adversas;

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos e informadas durante el uso comercial

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy infrecuentes	Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos-hiporresponsivos (HHE)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de administración de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la inyección Pirexia (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C)
	Raras	Hinchazón extensa de las extremidades†

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

† Consulte la sección c.

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de las extremidades: Se han informado grandes reacciones en el lugar de la inyección (>50 mm), que incluyen hinchazón extensa de las extremidades del lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones en niños. Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacunas antipertúsicas acelulares, con mayor riesgo después de la 4.^a y 5.^a dosis.

d- eventos adversos potenciales (es decir, los eventos adversos que se han notificado con otras vacunas que contienen uno o más de los componentes o constituyentes de Hexaxim y no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico

- Se ha informado neuropatía periférica (poliradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contiene el antígeno de la hepatitis B

- Encefalopatía/encefalitis

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

La reacción edematosa que afecta a una o ambas extremidades inferiores puede ocurrir luego de la vacunación con las vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b. Si se produce esta reacción, ocurre principalmente después de las inyecciones primarias y dentro de las primeras horas posteriores a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos los eventos deben resolverse por sí solos sin secuelas dentro de las 24 horas.

Información de presuntas reacciones adversas

Es importante informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica que informen cualquier reacción adversa sospechada.

Interacciones:

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos. Puede haber una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela y estas vacunas no deberían administrarse al mismo tiempo.

Los datos sobre la administración concomitante de vacunas contra rotavirus no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada meningocócica C o una vacuna conjugada antimeningocócica de los

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debe llevarse a cabo en lugares de inyecciones separados.

Hexaxim no debe mezclarse con ninguna otra vacuna u otros productos farmacéuticos administrados parenteralmente.

Salvo en el caso de terapia inmunosupresora, no se ha informado ninguna interacción clínica importante con otros tratamientos o productos biológicos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consta de dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación que incluyen el Programa Expandido de Inmunización (Expanded Program on Immunisation, EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden utilizarse ya sea que se haya administrado al momento del nacimiento una dosis de vacuna contra la hepatitis B o no.

En caso de que se administrara una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al momento del nacimiento, Hexaxim puede utilizarse para dosis complementarias de la vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si es necesaria una segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, debería utilizarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede usar el esquema de vacunación hexavalente/pentavalente/hexavalente secuencial primaria del lactante con Hexaxim y una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de 2 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debe aplicarse una dosis de refuerzo.

Después de 3 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debería aplicarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo deben aplicarse al menos 6 meses después de la última dosis de preparación y según las recomendaciones oficiales. Al menos debe administrarse una dosis de la vacuna contra la Hib.

Además:

En ausencia de la vacunación contra la hepatitis B al nacer, es necesario administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Después de un esquema EPI de la OMS de 3 dosis con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer, debe administrarse una vacuna de refuerzo contra la hepatitis B. Al menos se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la Polio. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B al nacer, después de una vacunación primaria de 3 dosis, se puede administrar Hexaxim o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente como refuerzo.

Hexaxim puede utilizarse como refuerzo en personas que han sido vacunadas previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente asociada con una vacuna contra la hepatitis B monovalente.

Otra población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Hexaxim en bebés de menos de 6 semanas de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

No se dispone de datos en los niños de mayor edad.

Método de administración

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular (IM). El lugar de inyección recomendado es preferiblemente el área anterolateral del muslo superior y el músculo deltoides en niños más grandes (posiblemente de 15 meses de edad).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191067644
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191067644
- Resumen de características del producto allegado mediante radicado No. 20191067644

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

**3.6.3 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20191059538
Fecha : 01/04/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyla en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyla. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyla ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyla.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $<40\%$ en pacientes tratados con Kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcylla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcylla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcylla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylla.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcylla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcylla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyta en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcyta debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyta. No se ha estudiado Kadcyta en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyta hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcyta se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyta debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyta se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyta. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 10 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcylyl en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:
Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcylyl se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcylyl en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6. Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcylyl Reacción adversa (MedDRA)

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
<i>Trastornos oculares</i>			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente

<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Nauseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyly en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas		Trastuzumab emtansina	
Todos los grados (%)		Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La



coadministración de Kadcylla con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.).

Dosificación y Grupo etario:
Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcylla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcylla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcylla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyly, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

Tabla 1. Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)

Grado 2 (>2,5 a ≤5 veces el LSN)	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	Grado 4 (>20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis	No administrar Kadcyly hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcyly

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

Grado 2 (>1,5 a ≤3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla
---	---	------------------

Tabla 4. Pautas para modificar la dosis por trombocitopenia

Grado 3	Grado 4
25.000 a <50.000/mm ³	<25.000/mm ³
No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 ($\leq 75.000/\text{mm}^3$), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 ($\leq 75.000/\text{mm}^3$), y luego reducir un nivel de dosis.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

ICC sintomática	FEVI <40%	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución $\geq 10\%$ respecto al valor inicial	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución <10% respecto al valor inicial	FEVI > 45%
Retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas siguientes. Si la FEVI no ha retornado dentro del 10% de los puntos del valor basal, retirar Kadcylla.	Continuar el tratamiento con Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

La dosis de Kadcylla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales:

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥ 65 años.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcyly en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyly en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegado mediante radicado No. 20191059538
- Información para prescribir Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegada mediante radicado No. 20191059538

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

3.6.4 CLAIRYG 50 mg/ml, solución para infusión

Expediente : 20054178

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181137864 / 20181257382 / 20191025001
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments Lille site

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de: Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria (PID) con anomalías en la producción de anticuerpos:

- Agammaglobulinemias congénitas e Hipogammaglobulinemia congénita,
- Inmunodeficiencia variable común,
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott Aldrich.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tras el fracaso de la profilaxis con antibióticos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no hayan respondido a la vacunación anti- neumocócica.

Hipogammaglobulinemia en pacientes con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH).

Infecciones recurrentes en niños infectados por VIH.

Terapia de inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de:

Trombocitopenia inmune primaria (púrpura trombocitopénica idiopática, PTI) en caso de alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía, para corregir el recuento plaquetario.

Síndrome de Guillain Barré

Enfermedad de Kawasaki.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homologas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Cada vez que Clairyg se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto deben registrarse para mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Algunos efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada se debe cumplir estrictamente. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca a lo largo de la infusión para detectar signos de intolerancia.

Algunos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- durante la primera administración de una inmunoglobulina humana normal, o en casos raros, cuando hay un cambio en el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando no ha habido tratamiento durante un tiempo prolongado.

Las posibles complicaciones a menudo se pueden evitar al garantizar que los pacientes:

- no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal al infundir primero el producto lentamente ($\leq 1 \text{ ml / kg / h}$);
- son monitoreados de cerca durante la duración de la infusión. En particular, cuando reciben inmunoglobulinas humanas normales por primera vez, en el caso de un cambio de producto o cuando la última infusión se remonta mucho tiempo, estos pacientes deben ser seguidos durante la primera administración y durante una hora después del final de la infusión para detectar cualquier efecto adverso. Todos los demás pacientes deben ser controlados durante al menos 20 minutos después del final de la infusión.

En caso de efectos adversos, la velocidad de administración debe reducirse o detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos. En caso de shock, debe instituirse el tratamiento médico estándar de la condición de choque.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la infusión IVIg,
- monitoreo de la diuresis
- control de la creatinina sérica,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o medicamentos nefrotóxicos.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas reales son raras. Pueden aparecer en casos muy raros de deficiencia de IgA en pacientes que poseen anticuerpos anti-IgA.

La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA sin deficiencia de IgG.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una caída repentina de la presión sanguínea asociada con la anafilaxia, incluso en pacientes que han demostrado una buena tolerancia a la administración previa de inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Clínicamente, se reconoce la existencia de un vínculo entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos eventos probablemente están relacionados con un aumento relativo en la viscosidad sanguínea debido a la alta ingesta de inmunoglobulinas en pacientes en riesgo. Se deben tomar precauciones al prescribir infusión de IGIV en pacientes obesos, en pacientes con factores de riesgo trombóticos preexistentes (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombóticos heredados o adquiridos, pacientes sometidos a períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que provocan un aumento de la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo trombótico, la IGIV se debe administrar a una dosis mínima y a una velocidad de infusión.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben terapia con IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso,

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad mayor de 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la interrupción de la IGIV.

Aunque estos casos de disfunción e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los IVIG que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como un estabilizador representó un número desproporcionado. En pacientes en riesgo, se debe considerar el uso de IgIV que no contenga estos excipientes. CLAIRYG no contiene sacarosa, maltosa o glucosa.

En pacientes con riesgo de falla renal aguda, la IGIV se debe administrar a la dosis más baja posible y a la velocidad de infusión.

En el caso de obesidad definida por un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de IGIV administrada en caso de inmunomodulación debe reducirse en un 20% o adaptarse al peso corporal magra calculado para evitar complicaciones renales agudas relacionadas con aumento en la presión oncótica y la viscosidad de la sangre.

Debido al contenido de manitol correspondiente a 32 mg / ml o 640 mg / kg para una dosis de 1 g / kg, CLAIRYG debe usarse con precaución en pacientes con terapia diurética y pacientes deshidratados.

Meningitis aséptica (MA)

Se han informado casos de meningitis aséptica en asociación con tratamientos con IgIV.

La interrupción de la IgIV permitió la remisión de la enfermedad de Alzheimer, sin secuelas, en pocos días.

Este síndrome generalmente ocurre entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IgIV.

Los resultados de la prueba de líquido cefalorraquídeo a menudo son positivos con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³ y se componen principalmente de células del linaje de granulocitos asociadas con hiperproteinorrea de hasta varios cientos de mg / dl. AD puede ocurrir más a menudo con altas dosis (2g / kg) de IVIG

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anemia hemolítica

La IgIV puede contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos por la unión in vivo a las células rojas de la sangre del paciente, pueden inducir una reacción positiva a la antiglobulina directa (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis debido a un aumento del secuestro de eritrocitos. Puede aparecer anemia hemolítica después de una hemólisis importante. La vigilancia de los signos y síntomas clínicos de la hemólisis se debe realizar en pacientes que reciben IGIV.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el aumento transitorio en la concentración de diversos anticuerpos administrados puede ser responsable de resultados falsos positivos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos anti-eritrocitos como los anticuerpos anti-A, anti-B o anti-D puede interferir con algunas pruebas serológicas en los glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos por fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen el examen clínico de los donantes, la identificación de marcadores específicos de infección en cada donación y las mezclas de plasma. Y la implementación en el proceso de fabricación de pasos efectivos para la inactivación / eliminación viral.

Sin embargo, cuando se administran fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC, y contra virus sin envoltura VHA y parvovirus B19.

La experiencia clínica no informa la transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19 por inmunoglobulinas, los anticuerpos presentes probablemente contribuyan a la seguridad del producto.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deporte

Se atrae la atención de los atletas, esta especialidad que contiene manitol puede inducir una reacción positiva durante los controles antidopaje.

Población pediátrica

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

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raro: Linfopenia

Trastornos del sistema inmunitario:

Raro: Shock anafiláctico

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad (que puede dar lugar a trastornos generales (malestar, escalofríos, hipertermia), de la piel (exantema, eritema, eczema, urticaria, prurito), respiratorio (broncoespasmo, dificultad respiratoria), y reacción en el lugar de inyección

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica, meningismo, trastornos meníngeos

Frecuente: Dolores de cabeza

Raro: Sensación vertiginosa

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa)

Poco Frecuente: hipertensión

Raro: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Tos, Dolor orofaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Poco Frecuente: Náusea, Vómitos

Raro: Dolor abdominal, Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuente: Erupción, Erupción eritematosa

Raro: prurito

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Pocos Frecuentes: Artralgia, Dolor en las extremidades

Raro: Dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pocos Frecuentes: Fiebre, Escalofríos, Astenia, Dolor en el punto de infusión, Sentirse frío, Inflamación en el sitio de infusión

Común: Dolor (Falta de precisión en el sitio y el tipo de dolor; efecto presentado por un solo paciente durante 14 infusiones)

Raro: Malestar

Investigaciones

Raro: Aumento de la creatinina en sangre (leve aumento reversible y transitorio sin impacto clínico), Prueba positiva indirecta de Coombs

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de Immunoglobulina puede disminuir por un periodo de al menos 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como las de sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de rubeola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID):

El tratamiento debe alcanzar un nivel de IgG residual (es decir, medido antes de la siguiente administración de IGIV) de al menos 5 a 6 g / l. La persistencia de las infecciones puede llevar a mantener un umbral residual de IgG de 8 o 10 g / l.

Se necesitan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para alcanzar el equilibrio. La dosis de carga recomendada es de 0.4 a 0.8 g / kg administrada como una dosis única seguida de una dosis de al menos 0.2 g / kg cada tres a cuatro semanas.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis requerida para alcanzar un nivel residual de al menos 5 - 6 g / l se encuentra en el rango de 0.2 a 0.8 g / kg por mes. Cuando se alcanza el estado estable, el intervalo entre las administraciones varía entre 3 y 4 semanas. La aparición de infecciones puede requerir el uso temporal de infusiones más frecuentes.

Los niveles residuales de IgG deben medirse y analizarse a la luz de la incidencia de infecciones. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar niveles residuales más altos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica después del fracaso de la profilaxis antibiótica; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no han respondido a la vacunación neumocócica; Infecciones recurrentes en niños infectados con VIH:

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas para asegurar un nivel de IgG residual (es decir, antes de la próxima inyección de IgIV) al menos 5 a 6 g / l.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que tuvieron trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-SCH):

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles residuales deben mantenerse por encima de 5 g / l.

Trombocitopenia inmune primaria:

Hay dos regímenes alternativos:

- 0.8 a 1 g / kg el primer día, posiblemente renovado dentro de los tres días
- 0.4 g / kg diariamente durante 2 a 5 días.

Este tratamiento puede renovarse en caso de recaída.

Síndrome de Guillain-Barré:

0.4 g / kg por día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:

1.6 a 2.0 g / kg deben administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 2 g / kg como dosis única. Los pacientes deben seguir un tratamiento asociado con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PIDC)



La dosis inicial es de 2 g / kg administrada durante 2 a 5 días consecutivos y se repite cada 4 semanas.

El efecto terapéutico debe evaluarse después de cada tratamiento. Si no hay efecto terapéutico después de 3 ciclos, se debe interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento más allá de los 4 meses debe ser evaluada por los médicos según la respuesta del paciente y la respuesta a largo plazo.

La dosis y los intervalos de administración se deben adaptar caso por caso, de acuerdo con la evolución de la patología.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	- dosis de carga: 0.4 a 0.8 g / kg -dosis de mantenimiento: 0,2 a 0,8 g / kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2- 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Niños infectados con VIH	0.2 - 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4 g / l) en pacientes que tenían aloinjerto de células madre hematopoyéticas	0.2 a 0.4 g / kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual superior a 5 g / l.
Tratamiento inmunomodulador Trombocitopenia inmune primaria	0.8 a 1 g / kg o 0.4 g / kg / d	- el día 1, posiblemente repetido en 3 días - durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0.4 g / kg / día	- durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 a 2 g / kg o 2 g / kg	- en dosis divididas durante 2 a 5 días en combinación con ácido acetilsalicílico - en una dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas	2 g / kg	- cada 4 semanas en varias dosis repartidas en 2 a 5 días

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La dosificación en niños y adolescentes (0 a 18 años) es idéntica a la de los adultos, la dosis para cada indicación se calcula de acuerdo con el peso corporal y se ajusta de acuerdo con el curso clínico de las patologías antes mencionadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012656 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión AR/17E128/01
- Información para prescribir versión AR/17E127/01

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de:

Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria (PID) con anomalías en la producción de anticuerpos:

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Agammaglobulinemias congénitas e Hipogammaglobulinemia congénita,**
- **Inmunodeficiencia variable común,**
- **Inmunodeficiencia combinada severa**
- **Síndrome de Wiskott Aldrich.**

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tras el fracaso de la profilaxis con antibióticos.
Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no hayan respondido a la vacunación anti- neumocócica.

Hipogammaglobulinemia en pacientes con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH).

Infecciones recurrentes en niños infectados por VIH.

Terapia de inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de:

Trombocitopenia inmune primaria (púrpura trombocitopénica idiopática, PTI) en caso de alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía, para corregir el recuento plaquetario.

Síndrome de Guillain Barré

Enfermedad de Kawasaki.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homologas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Cada vez que Clairyg se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto deben registrarse para mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Algunos efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada se debe cumplir

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrictamente. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca a lo largo de la infusión para detectar signos de intolerancia.

Algunos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- **en caso de alta velocidad de infusión,**
- **durante la primera administración de una inmunoglobulina humana normal, o en casos raros, cuando hay un cambio en el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando no ha habido tratamiento durante un tiempo prolongado.**

Las posibles complicaciones a menudo se pueden evitar al garantizar que los pacientes:

- **no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal al infundir primero el producto lentamente (≤ 1 ml / kg / h);**
- **son monitoreados de cerca durante la duración de la infusión. En particular, cuando reciben inmunoglobulinas humanas normales por primera vez, en el caso de un cambio de producto o cuando la última infusión se remonta mucho tiempo, estos pacientes deben ser seguidos durante la primera administración y durante una hora después del final de la infusión para detectar cualquier efecto adverso. Todos los demás pacientes deben ser controlados durante al menos 20 minutos después del final de la infusión.**

En caso de efectos adversos, la velocidad de administración debe reducirse o detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos. En caso de shock, debe instituirse el tratamiento médico estándar de la condición de choque.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- **hidratación adecuada antes del inicio de la infusión IVIg,**
- **monitoreo de la diuresis**
- **control de la creatinina sérica,**
- **evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o medicamentos nefrotóxicos.**

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas reales son raras. Pueden aparecer en casos muy raros de deficiencia de IgA en pacientes que poseen anticuerpos anti-IgA.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA sin deficiencia de IgG.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una caída repentina de la presión sanguínea asociada con la anafilaxia, incluso en pacientes que han demostrado una buena tolerancia a la administración previa de inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Clínicamente, se reconoce la existencia de un vínculo entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos eventos probablemente están relacionados con un aumento relativo en la viscosidad sanguínea debido a la alta ingesta de inmunoglobulinas en pacientes en riesgo. Se deben tomar precauciones al prescribir infusión de IGIV en pacientes obesos, en pacientes con factores de riesgo trombóticos preexistentes (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombóticos heredados o adquiridos, pacientes sometidos a períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que provocan un aumento de la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo trombótico, la IGIV se debe administrar a una dosis mínima y a una velocidad de infusión.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben terapia con IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad mayor de 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la interrupción de la IGIV.

Aunque estos casos de disfunción e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los IVIG que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como un estabilizador representó un número desproporcionado En pacientes en riesgo,

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe considerar el uso de IgIV que no contenga estos excipientes. CLAIRYG no contiene sacarosa, maltosa o glucosa.

En pacientes con riesgo de falla renal aguda, la IGIV se debe administrar a la dosis más baja posible y a la velocidad de infusión.

En el caso de obesidad definida por un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de IGIV administrada en caso de inmunomodulación debe reducirse en un 20% o adaptarse al peso corporal magra calculado para evitar complicaciones renales agudas relacionadas con aumento en la presión oncótica y la viscosidad de la sangre.

Debido al contenido de manitol correspondiente a 32 mg / ml o 640 mg / kg para una dosis de 1 g / kg, CLAIRYG debe usarse con precaución en pacientes con terapia diurética y pacientes deshidratados.

Meningitis aséptica (MA)

Se han informado casos de meningitis aséptica en asociación con tratamientos con IgIV.

La interrupción de la IgIV permitió la remisión de la enfermedad de Alzheimer, sin secuelas, en pocos días.

Este síndrome generalmente ocurre entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IgIV.

Los resultados de la prueba de líquido cefalorraquídeo a menudo son positivos con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³ y se componen principalmente de células del linaje de granulocitos asociadas con hiperproteino-raquía de hasta varios cientos de mg / dl. AD puede ocurrir más a menudo con altas dosis (2g / kg) de IVIG

Anemia hemolítica

La IgIV puede contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos por la unión in vivo a las células rojas de la sangre del paciente, pueden inducir una reacción positiva a la antiglobulina directa (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis debido a un aumento del secuestro de eritrocitos. Puede aparecer anemia hemolítica

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de una hemólisis importante. La vigilancia de los signos y síntomas clínicos de la hemólisis se debe realizar en pacientes que reciben IGIV.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el aumento transitorio en la concentración de diversos anticuerpos administrados puede ser responsable de resultados falsos positivos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos anti-eritrocitos como los anticuerpos anti-A, anti-B o anti-D puede interferir con algunas pruebas serológicas en los glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos por fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen el examen clínico de los donantes, la identificación de marcadores específicos de infección en cada donación y las mezclas de plasma. Y la implementación en el proceso de fabricación de pasos efectivos para la inactivación / eliminación viral.

Sin embargo, cuando se administran fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC, y contra virus sin envoltura VHA y parvovirus B19.

La experiencia clínica no informa la transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19 por inmunoglobulinas, los anticuerpos presentes probablemente contribuyan a la seguridad del producto.

Deporte

Se atrae la atención de los atletas, esta especialidad que contiene manitol puede inducir una reacción positiva durante los controles antidopaje.

Población pediátrica

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raro: Linfopenia

Trastornos del sistema inmunitario:

Raro: Shock anafiláctico

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad (que puede dar lugar a trastornos generales (malestar, escalofríos, hipertermia), de la piel (exantema, eritema, eczema, urticaria, prurito), respiratorio (broncoespasmo, dificultad respiratoria), y reacción en el lugar de inyección

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica, meningismo, trastornos meníngeos

Frecuente: Dolores de cabeza

Raro: Sensación vertiginosa

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa)

Poco Frecuente: hipertensión

Raro: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Tos, Dolor orofaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Poco Frecuente: Náusea, Vómitos

Raro: Dolor abdominal, Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuente: Erupción, Erupción eritematosa

Raro: prurito

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Pocos Frecuentes: Artralgia, Dolor en las extremidades

Raro: Dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Pocos Frecuentes: Fiebre, Escalofríos, Astenia, Dolor en el punto de infusión, Sentirse frío, Inflamación en el sitio de infusión

Común: Dolor (Falta de precisión en el sitio y el tipo de dolor; efecto presentado por un solo paciente durante 14 infusiones)

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Raro: Malestar
Investigaciones**

Raro: Aumento de la creatinina en sangre (leve aumento reversible y transitorio sin impacto clínico), Prueba positiva indirecta de Coombs

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de Immunoglobulina puede disminuir por un periodo de al menos 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como las de sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de rubeola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID):

El tratamiento debe alcanzar un nivel de IgG residual (es decir, medido antes de la siguiente administración de IGIV) de al menos 5 a 6 g / l. La persistencia de las infecciones puede llevar a mantener un umbral residual de IgG de 8 o 10 g / l.

Se necesitan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para alcanzar el equilibrio. La dosis de carga recomendada es de 0.4 a 0.8 g / kg administrada como una dosis única seguida de una dosis de al menos 0.2 g / kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel residual de al menos 5 - 6 g / l se encuentra en el rango de 0.2 a 0.8 g / kg por mes. Cuando se alcanza el estado estable, el intervalo entre las administraciones varía entre 3 y 4 semanas. La



aparición de infecciones puede requerir el uso temporal de infusiones más frecuentes.

Los niveles residuales de IgG deben medirse y analizarse a la luz de la incidencia de infecciones. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar niveles residuales más altos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica después del fracaso de la profilaxis antibiótica;
Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no han respondido a la vacunación neumocócica; Infecciones recurrentes en niños infectados con VIH:

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas para asegurar un nivel de IgG residual (es decir, antes de la próxima inyección de IgIV) al menos 5 a 6 g / l.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que tuvieron trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-SCH):

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles residuales deben mantenerse por encima de 5 g / l.

Trombocitopenia inmune primaria:

Hay dos regímenes alternativos:

- 0.8 a 1 g / kg el primer día, posiblemente renovado dentro de los tres días
- 0.4 g / kg diariamente durante 2 a 5 días.

Este tratamiento puede renovarse en caso de recaída.

Síndrome de Guillain-Barré:

0.4 g / kg por día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:

1.6 a 2.0 g / kg deben administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 2 g / kg como dosis única. Los pacientes deben seguir un tratamiento asociado con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PIDC)

La dosis inicial es de 2 g / kg administrada durante 2 a 5 días consecutivos y se repite cada 4 semanas.



El efecto terapéutico debe evaluarse después de cada tratamiento. Si no hay efecto terapéutico después de 3 ciclos, se debe interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento más allá de los 4 meses debe ser evaluada por los médicos según la respuesta del paciente y la respuesta a largo plazo.

La dosis y los intervalos de administración se deben adaptar caso por caso, de acuerdo con la evolución de la patología.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	- dosis de carga: 0.4 a 0.8 g / kg -dosis de mantenimiento: 0,2 a 0,8 g / kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l - cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2- 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Niños infectados con VIH	0.2 - 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4 g / l) en pacientes que tenían aloinjerto de células madre hematopoyéticas	0.2 a 0.4 g / kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual superior a 5 g / l.
Tratamiento inmunomodulador Trombocitopenia inmune primaria	0.8 a 1 g / kg o 0.4 g / kg / d	- el día 1, posiblemente repetido en 3 días - durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0.4 g / kg / día	- durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 a 2 g / kg o 2 g / kg	- en dosis divididas durante 2 a 5 días en combinación con ácido acetilsalicílico - en una dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas	2 g / kg	- cada 4 semanas en varias dosis repartidas en 2 a 5 días

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La dosificación en niños y adolescentes (0 a 18 años) es idéntica a la de los adultos, la dosis para cada indicación se calcula de acuerdo con el peso corporal y se ajusta de acuerdo con el curso clínico de las patologías antes mencionadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión AR/17E128/01 y la Información para prescribir versión AR/17E127/01

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 ULTRAVIST® 240 SOLUCION INYECTABLE ULTRAVIST® 300 ULTRAVIST® 370

Expediente : 20023815 / 19999096 / 19999094

Radicado : 20191079947

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar los conceptos técnicos científicos que soportan la solicitud de inclusión de las contraindicaciones requeridas mediante el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.4 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4, en el sentido de precisar que las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias son las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

La indicación de Ultravist 240: para uso intratecal no se acepta, dado los riesgos conocidos de esta administración.

En cuanto a contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

No está indicado para uso en mielografía, ventriculografía cerebral y cisternografía.

Precauciones y advertencias:

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- **reacción previa a medios de contraste**
- **antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos**

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,**
- deshidratación,**
- diabetes mellitus,**
- mieloma múltiple / paraproteinemia,**
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.**

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardiaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Feocromocitoma

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

3.7.2. SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20191079957
Fecha : 30/04/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta No 02 de 2019 numeral 3.1.1.1, en el sentido de indicar en cuál de las excepciones previstas en el parágrafo del artículo primero del Decreto 2085 de 2002 se fundamenta la negativa de protección de la información no divulgada para el producto de la referencia.

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.8 ACLARACIONES

3.8.1. MISOPROSTOL®

Solicitud: El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la unificación del principio activo Misoprostol conceptuado en el Acta No. 19 de 2015 numeral 3.10.1, debido a que la información para tabletas orales y vaginales es la misma. Esta solicitud se realiza para dar claridad y evitar inconvenientes ya que actualmente las indicaciones difieren según su presentación y la norma farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar el Acta No. 61 de 2012, numeral 3.12.6., en el sentido de indicar que las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para los medicamentos a base del principio activo misoprostol tanto para vías de administración vaginales como orales son las siguientes:

Indicaciones:

- **Alternativo en el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal resistente a la terapia convencional. Vía de administración oral**
- **La maduración del cuello uterino para efectos de procedimientos como a) la Histeroscopia y b) colocar el DIU. Vía de administración vaginal y oral**
- **La evacuación del útero en aquellos casos de a) feto muerto, si este se presenta en el segundo y tercer trimestre y b) en casos de evacuación de cavidad uterina y por fallo temprano del embarazo con edad gestacional menor de 22 semanas. Vía de administración vaginal y oral**
- **Inducción del trabajo de parto con feto vivo, en embarazo a término que requiere maduración del cérvix (Tes de Bishop =6). Exclusivamente intrahospitalario. Vía de administración vaginal y oral**

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Como oxitócico (Vía de administración vaginal y oral) en los casos de Interrupción médica del embarazo intrauterino en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional, citadas a continuación:

a) Cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.

b) Cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.

c) Cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto.

3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 ALCOHOL GEL

Radicado : 20191035458

Fecha : 27/02/2019

Interesado : Asepsis Products de Colombia S.A.S Proasepsis S.A.S

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información de si existe una norma vigente que hable acerca de si el alcohol gel utilizado en instituciones de salud debe tener un registro INVIMA como medicamento o dispositivo médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no corresponde a un medicamento, de acuerdo a las características de uso del producto y a la definición de producto cosmético “Se entenderá por producto cosmético toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales.” establecida en el artículo 1 de la Decisión 516 de 2002.

3.7.2 GEL PARA CUIDADO ORAL

Radicado : 20191042838
Fecha : 08/03/2019
Interesado : Baker McKenzie

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

- Si el producto Gel para el cuidado oral, es considerado en categoría de Medicamento. En caso contrario, por favor aclarar cuál es la categoría de este medicamento.
- Aclarar cuál es el trámite o proceso que debe ser realizado y ante cual Dirección del INVIMA debe ser presentado este producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la composición y los usos propuestos el producto de la referencia debe ser considerado medicamento.

3.7.3 REPLAGAL®

Expediente : 20020941
Radicado : 20191088434
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora re-considerar el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.5, relativo a la medida de

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



llamado a Revisión de oficio, por cambio de indicación del principio activo Agalsidasa Alfa.

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

3.7.4 MEDICAMENTOS MULTIVITAMINICOS EN GESTANTES

Radicado : 20191090244

Fecha : 15/05/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos:

- De acuerdo a la norma 21.4.2.3.N30 se menciona que las preparaciones vitamínicas y/o minerales terapéuticas con indicación para uso prenatal tendrán iguales concentraciones que para adultos y deberán adicionarse obligatoriamente con hierro y ácido fólico, ¿Cuándo se menciona concentraciones para adultos, dichas concentraciones son las establecidas en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008 para hierro y ácido fólico?

Rta: La Sala aclara que los productos con base en vitaminas con indicación terapéutica, al igual que cualquier medicamento, deben sustentar con base en información clínica, en la que se refiera a la misma proporción de principios activos, la real eficacia y seguridad del producto en la indicación reivindicada. En cuanto a su consulta, el anexo 1 del decreto 3863 de 2008, establece los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerables que se consideran suplementos dietarios.

- De acuerdo a la norma farmacológica 21.4.1.0.N20 y 21.4.2.3.N30, se registraran como medicamentos los preparados multivitamínicos que contengan las vitaminas A, D, hierro y ácido fólico, para gestantes. ¿Dichos preparados pueden contener otras vitaminas y minerales y en que concentraciones?, ¿pueden o no sobrepasar los niveles establecidos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008?

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rta: Es una nueva asociación a dosis fijas y debe surtir el trámite de evaluación farmacológica allegando los soportes pertinentes de su composición, concentración y forma farmacéutica.

los preparados de vitaminas y minerales y sus concentraciones deben estar orientados a suplir deficiencias concretas de los mismos y estar debidamente respaldados con información científica correspondiente

- De acuerdo a la norma farmacológica 21.4.1.0.N20 y 21.4.2.3.N30, se registrarán como medicamentos los preparados multivitamínicos que contengan las vitaminas A, D, hierro y ácido fólico, para gestantes. ¿Dichos preparados pueden contener DHA y EPA y en que concentraciones ya que estos componentes no tienen niveles establecidos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008?

- Los medicamentos compuestos únicamente por Vitamina A, D, Hierro y Ácido fólico en concentraciones para adultos (de acuerdo a los niveles establecidos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008), ¿requieren de aprobación previa de evaluación farmacológica para el proceso de registro sanitario?

- Los medicamentos compuestos por combinaciones de vitaminas, minerales y oligoelementos para mujeres en gestación que contienen entre otros componentes además de vitamina A, D, hierro y ácido fólico en concentraciones para adultos, requieren de evaluación farmacológica previa, para el proceso de registro sanitario.

- En caso que la anterior respuesta sea positiva; ¿qué tipo de evidencia científica se requeriría allegar para soportar la Evaluación farmacológica? , teniendo en cuenta que llevar a cabo estudios clínicos en población que incluya mujeres embarazadas con objetivos primarios y secundarios establecidos, genera un conflicto bioético, tomando en consideración que los resultados en la administración a nivel clínico y la seguridad de las vitaminas en mujeres embarazadas ya han sido evidenciados a lo largo de los años.

- Los preparados multivitamínicos para los que actualmente no tienen una indicación específica y que solo están destinados a complementar y/o suplementar la dieta de la mujer en estado de embarazo que tipo de indicación se les debería asignar? Teniendo en cuenta que para clasificar un producto como medicamento debe alinearse a la definición establecida en el artículo 2 del decreto 677 de 1995.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Teniendo en consideración el concepto del acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13 quisiéramos conocer los títulos de los estudios clínicos o la evidencia científica que sustentó la utilidad terapéutica de la formulación aprobada para los siguientes productos que actualmente son comercializados en el país.

Expediente	Indicación aprobada
20011041	COMPLEMENTO MULTIVITAMINICO PRENATAL
20015204	COMPLEMENTMULTIVITAMINICO PRENATAL.
19960586	SUPLEMENTO MULTIVITAMINICO Y MINERAL INDICADO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.
20098323	COMPLEMENTO MULTIVITAMÍNICO PRENATAL.
20116976	COMPLEMENTO MULTIVITAMINICO PRENATAL

- Finalmente quisiéramos saber si para los medicamentos compuestos por combinaciones de vitaminas, minerales y oligoelementos para mujeres en gestación que no cuenten con evidencia científica que sustente la utilidad terapéutica de la formulación aprobada, se ordenaría revisión de oficio para cada expediente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo al estado del arte, que se refleja en la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio-2013 - GUÍAS NO. 11-15 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación.

- De acuerdo a la norma farmacológica 21.4.2.3.N30 se menciona que las preparaciones vitamínicas y/o minerales terapéuticas con indicación para uso prenatal tendrán iguales concentraciones que para adultos y deberán adicionarse obligatoriamente con hierro y ácido fólico, ¿Cuándo se menciona concentraciones para adultos, dichas concentraciones son las establecidas en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008 para hierro y ácido fólico?

Rta: La Sala aclara que los productos con base en vitaminas con indicación terapéutica, al igual que cualquier medicamento, deben sustentar con base en

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



información clínica, en la que se refiera a la misma proporción de principios activos, la real eficacia y seguridad del producto en la indicación reivindicada. En cuanto a su consulta, el anexo 1 del decreto 3863 de 2008, establece los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerables que se consideran suplementos dietarios.

- De acuerdo a la norma farmacológica 21.4.1.0.N20 y 21.4.2.3.N30, se registrarán como medicamentos los preparados multivitamínicos que contengan las vitaminas A, D, hierro y ácido fólico, para gestantes. ¿Dichos preparados pueden contener otras vitaminas y minerales y en que concentraciones?, ¿pueden o no sobrepasar los niveles establecidos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008?

Rta: Es una nueva asociación a dosis fijas y debe surtir el trámite de evaluación farmacológica allegando los soportes pertinentes de eficacia, seguridad, composición, concentración y forma farmacéutica para el producto de interés. El anexo 1 del decreto 3863 de 2008, establece los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerables que se consideran suplementos dietarios. Si algún producto propone concentraciones superiores a los niveles máximos tolerados debe justificarlas con base en información clínica robusta.

El Decreto 3863 de 2008 está actualizado por el Decreto 3803 de 2016, en dicho Decreto se encuentran las siguientes definiciones:

Nivel de Ingesta Máximo Tolerable (UL - Tolerable Upper Level/ Intake): nivel de ingesta promedio más alto de la ingesta diaria de un nutriente que probablemente no genera riesgo de efectos adversos para la salud de la mayoría de individuos de la población general; no se debe ingerir de manera crónica más de este valor. El término "tolerable" tiene la connotación de un nivel de ingesta que puede, con alta probabilidad, ser tolerado biológicamente por un individuo.

Ingesta usual: ingesta promedio a largo plazo, de alimentos, nutrientes o un nutriente específico, de un individuo o grupo de población.

Ingesta Adecuada (AI - Adequate Intake): nivel de ingesta promedio recomendado sobre la base de estimaciones de ingesta observada de un nutriente o ingesta determinada por aproximaciones experimentales o a partir

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de estimaciones de la ingesta de nutrientes para un grupo o grupos de personas aparentemente saludables, en quienes se asume que ésta es adecuada, según criterios de adecuación establecidos para cada nutriente. La AI se establece en lugar del RDA cuando no hay suficiente evidencia científica para establecer el EAR y así calcular el RDA.

Requerimiento Promedio Estimado (EAR - Estimated Average Requirement): nivel de ingesta promedio diario estimado que cubre el requerimiento de la mitad de los individuos saludables (50%) de un grupo de edad, por periodo de la vida, estado fisiológico y género específicos

Aporte Dietético Recomendado (RDA - Recommended Dieta°, Allowance): es una estimación del nivel de ingesta diaria promedio de un nutriente, que es suficiente para cubrir las necesidades de casi todos los individuos saludables de un grupo particular (97 - 98%) por período de vida, condición fisiológica y género.

- De acuerdo a la norma farmacológica 21.4.1.0.N20 y 21.4.2.3.N30, se registraran como medicamentos los preparados multivitamínicos que contengan las vitaminas A, D, hierro y ácido fólico, para gestantes. ¿Dichos preparados pueden contener DHA y EPA y en que concentraciones ya que estos componentes no tienen niveles establecidos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008?

Rta: Se le recuerda al interesado que no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. la única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación. Adicionar principios activos a una norma aceptada, implica que es una nueva asociación a dosis fijas y debe surtir el trámite de evaluación farmacológica allegando los soportes pertinentes de eficacia, seguridad, composición, concentración y forma farmacéutica para el producto de interés.

- Los medicamentos compuestos únicamente por Vitamina A, D, Hierro y Ácido fólico en concentraciones para adultos (de acuerdo a los niveles establecidos

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008), ¿requieren de aprobación previa de evaluación farmacológica para el proceso de registro sanitario?

Rta: Si la composición o forma farmacéutica o concentración o indicaciones difieren de las incluidas en normas farmacológicas y aprobadas debe surtir el trámite de evaluación farmacológica como cualquier otro producto.

- Los medicamentos compuestos por combinaciones de vitaminas, minerales y oligoelementos para mujeres en gestación que contienen entre otros componentes además de vitamina A, D, hierro y ácido fólico en concentraciones para adultos, requieren de evaluación farmacológica previa, para el proceso de registro sanitario.

Rta: Se le recuerda al interesado que no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación. Adicionar principios activos a una norma aceptada, implica que es una nueva asociación a dosis fijas y debe surtir el trámite de evaluación farmacológica allegando los soportes pertinentes de eficacia, seguridad, composición, concentración y forma farmacéutica para el producto de interés.

- En caso que la anterior respuesta sea positiva; ¿qué tipo de evidencia científica se requeriría allegar para soportar la Evaluación farmacológica? , teniendo en cuenta que llevar a cabo estudios clínicos en población que incluya mujeres embarazadas con objetivos primarios y secundarios establecidos, genera un conflicto bioético, tomando en consideración que los resultados en la administración a nivel clínico y la seguridad de las vitaminas en mujeres embarazadas ya han sido evidenciados a lo largo de los años.

Rta: El conocimiento de la utilidad de las diferentes intervenciones es dinámico, a la luz del estado del arte se evidencia que no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación. Por tanto cualquier propuesta de uso de preparados multivitamínicos debe estar basado en el mayor nivel de evidencia posible que controvierta la evidencia que soporta las actuales recomendaciones.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los preparados multivitamínicos para los que actualmente no tienen una indicación específica y que solo están destinados a complementar y/o suplementar la dieta de la mujer en estado de embarazo que tipo de indicación se les debería asignar? Teniendo en cuenta que para clasificar un producto como medicamento debe alinearse a la definición establecida en el artículo 2 del decreto 677 de 1995.

Rta: Teniendo en cuenta las consideraciones establecidas en los puntos anteriores, la Sala considera que estos preparados no deben tener ninguna indicación terapéutica

- Teniendo en consideración el concepto del acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13 quisiéramos conocer los títulos de los estudios clínicos o la evidencia científica que sustentó la utilidad terapéutica de la formulación aprobada para los siguientes productos que actualmente son comercializados en el país.

Expediente	Indicación aprobada
20011041	COMPLEMENTO MULTIVITAMINICO PRENATAL
20015204	COMPLEMENTMULTIVITAMINICO PRENATAL.
19960586	SUPLEMENTO MULTIVITAMINICO Y MINERAL INDICADO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.
20098323	COMPLEMENTO MULTIVITAMÍNICO PRENATAL.
20116976	COMPLEMENTO MULTIVITAMINICO PRENATAL

Rta: La Sala considera que esos productos fueron aprobados en su momento con la información disponible, a la luz del estado del arte se ratifica el concepto Acta No. 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13., aunado a lo conceptuado en los ítems anteriores y que la Sala no encuentra justificación de la existencia de preparados multivitamínicos clasificados como medicamentos, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos multivitamínicos que actualmente se encuentran con registro sanitario de medicamentos con el propósito de establecer la clasificación más pertinente para fines de registro sanitario.

- Finalmente quisiéramos saber si para los medicamentos compuestos por combinaciones de vitaminas, minerales y oligoelementos para mujeres en gestación que no cuenten con evidencia científica que sustente la utilidad



terapéutica de la formulación aprobada, se ordenaría revisión de oficio para cada expediente.

Rta: De acuerdo a lo establecido en el punto anterior, la Sala llama a revisión de oficio.

3.7.5 CLOTTAFAC 1.5G/100ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20191101813

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos:

- Cuáles de los estudios clínicos presentados en el radicado No. 20181038761 del 01 de Marzo del 2018 que sirvieron como sustento para la aprobación de indicaciones autorizadas mediante resolución No. 2018028125 del 06 de Julio del 2018, y que ahora son considerados como NO concluyentes y que por el contrario se deriva en un retiro de las indicaciones previamente aprobadas según el concepto emitido por la Comisión Revisora en Acta No. 03 de 2019, numeral 3.8.5?

- ¿Cuál es la información actualizada con la cual se concluye que el balance riesgo beneficio es desfavorable en las indicaciones distintas a afibrinogenemia e hipofibrinogenemia congénitas?

- Específicamente que información adicional a la allegada con el radicado No. 20181182095 de Septiembre del 2018 es necesario para la ampliación de indicaciones a fin de cubrir el grupo etario en niños y adolescentes? Tenga en cuenta que referente a esta solicitud en particular no recibimos un auto o en una solicitud de información adicional en particular.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.5.

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ajuste de la indicación corresponde a la revisión del estado del arte analizada por la Sala, por lo que cualquier solicitud en contrario debe ser sustentada con información clínica actualizada y suficiente.

3.7.6. UPTRAVI (SELEXIPAG)

Radicado : 20191039802
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Junio de 2019 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Uptravi (Selexipag) (conceptos. Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8., Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.12, Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1.).

3.7.7. VACUNA TETRAVALENTE EXPERIMENTAL DEL DENGUE

Radicado : 20181248479/20191016530
Fecha : 04/12/2018 - 31/01/2019
Interesado : Takeda S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Junio de 2019 al interesado Takeda S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón de la Vacuna tetraivalente experimental del dengue.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 STELARA® 45 MG/0.5 ML®

Expediente : 20009810
Radicado : 20191077730

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 04 de 2017 Primera parte numeral 3.2.7.1 SEMNNIMB, en el sentido de definir si se mantiene lo señalado en el Acta No. 02 de 2015 numeral 3.6.2 del producto STELARA® 45 MG/0.5 ML. SH – SOLUCIONES, donde se realizó un llamado a Revisión de Oficio ajustando la información farmacológica dentro del ítem de advertencias y precauciones, teniendo en cuenta que aún se mantiene dicha información en Agencias de referencia (EMA).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el Acta No. 04 de 2017 Primera parte numeral 3.2.7.1 SEMNNIMB, en el sentido de incluir en reacciones adversas lo siguiente:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con Ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

3.8.2 BRYXTA® POLVO ESTÉRIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20138178

Radicado : 2017182029 / 20181158565 / 20181249427

Composición:

Cada vial contiene Bevacizumab en polvo estéril para reconstituir a solución inyectable para uso intravenoso en concentración de 25 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, respecto a identificar los aspectos de comparabilidad específicos a los que se refiere el concepto, ya que estos enmarcan aspectos clínicos, no clínicos y de calidad.

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

3.8.3 AVEGRA (BEVACIZUMAB)

Expediente : 20119562

Radicado : 20191129828

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2019 numeral 3.7.3 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que las indicaciones para el producto de la referencia son las siguientes y no como se encuentran en dicha acta:

Indicaciones:

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

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

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

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

Siendo las 16:00 del día 28 de Junio de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

MARISOL GARCIA HERNANDEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co

