



## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 13 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

10, 11, 12 y 13 DE SEPTIEMBRE DE 2018

#### 1. TEMAS A TRATAR

##### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

###### 3.1.3. Producto Nuevo

##### 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

###### 3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

###### 3.2.3 Renovaciones

##### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

##### 3.4 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 fuentes  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz

Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB

Página 1 de 89

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Claudia Yaneth Niño Cordero  
Angélica Ginneth Fula Arguello  
Johanna Andrea García Cortes  
Laura Angélica Pineda Velandia  
Rosana Ramírez Pedreros  
Mayra Alejandra Gómez Leal  
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.3. PRODUCTO NUEVO

#### 3.1.3.1. NEVIOT

Expediente : 20147754  
Radicado : 20181138624  
Fecha : 11/07/2018  
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Extracto de Cannabis sativa - L. plant (cannabidiol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad

Contraindicaciones:





No suministrar en pacientes menores de 2 años.

Pacientes con trastornos hepáticos.

Precauciones y advertencias:

Los EA de Especial Interés (EAEI) incluyeron elevaciones de transaminasas, somnolencia/sedación, empeoramiento de las convulsiones, EE, caídas y lesiones, erupción cutánea, neumonía y diarrea.

Elevaciones de transaminasas

La incidencia de transaminasas elevadas (ALT o AST > 3x límite superior de la normalidad [LSN]) fue mayor en los grupos CBD-SO en comparación con el grupo placebo (3,0%, 18,1% y 0,9% para 10 mg/kg /día de CBD-SO, 20 mg/kg/día de CBD-SO y placebo, respectivamente). Una revisión independiente de las anomalías de la función hepática identificadas en las pruebas de laboratorio clínico condujo a las siguientes conclusiones:

- Las elevaciones de ALT y AST pueden ocurrir en la terapia de CBD-SO y al parecer se deben a un efecto hepatocelular directo del CBD o sus metabolitos.
- Los factores de riesgo para las elevaciones de ALT (una transaminasa más específica del hígado que la AST) incluyen AVP concomitante en el 84% de los casos, elevación de ALT al inicio y dosis de CBD-SO de 20 mg/kg/día.
  - o En los estudios pivotaes, grupo 20 mg/kg/día de CBD-SO, el 29,2% de los pacientes que tomaban APV concomitante tenían una ALT > 3xLSN en comparación con el 5,0% de los pacientes que no tomaban APV concomitante.
  - o En los estudios pivotaes, grupo de 20 mg/kg/día de CBD-SO, el 30% de los pacientes con ALT > LSN al inicio tenían ALT > 3xLSN en comparación con el 12,4% de los pacientes cuya ALT era ≤ LSN al inicio del estudio.
  - o La incidencia de ALT > 3xLSN en los estudios pivotaes fue del 16,3% en el grupo de 20 mg/kg/día de CBD-SO en comparación con el 1,5% en el grupo de 10 mg/kg/día de CBD-SO.
- La ALT suele comenzar a elevarse dentro de los primeros 30 días de tratamiento continuo con CBD-SO, pero puede ocurrir más tarde en pacientes que toman AVP concomitante.
- Las elevaciones de ALT fueron transitorias y generalmente se resolvieron en 14 días.
- Las elevaciones de ALT se revierten con la interrupción o ajuste de la dosis de CBD-SO o AVP concomitante y a menudo con tratamiento continuo con dichos fármacos.
- Ninguna elevación de ALT causó daño hepático severo o permanente.
- No se observaron casos de Ley de Hy en ninguno de los pacientes con transaminasas elevadas.





- Se recomienda la monitorización de la prueba hepática en pacientes tratados con CBD-SO.

Reacciones adversas:

En los estudios controlados, el perfil general de EA fue similar entre los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y los pacientes con síndrome de Dravet (SD). Además, los pacientes con LGS y SD tienen muchas características de enfermedad similares, incluidos múltiples tipos de convulsiones, comorbilidades y medicamentos concomitantes.

Se notificaron eventos adversos en 128 (79%) de los 162 pacientes dentro del grupo de seguridad. Los eventos reportados en más del 5% de los pacientes fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, convulsiones, cambios de apetito, status epiléptico, letargia, cambios en las concentraciones de los fármacos antiepilépticos concomitantes, trastornos de la marcha y sedación. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados y transitorios.

Los EA fueron más frecuentemente informados durante los primeros 14 días de titulación de la dosis.

El perfil de efectos adversos del cannabidiol fue favorable, con la mayoría de los pacientes tolerando bien el fármaco a pesar de su adición a una mediana de tres fármacos antiepilépticos concomitantes. Sin embargo, la tasa de eventos adversos graves del 20% fue mayor de lo esperado, con la mitad de estos eventos posiblemente relacionados con el cannabidiol.

Los eventos adversos comunes incluyeron somnolencia, diarrea, fatiga y disminución del apetito. La somnolencia y la fatiga podrían deberse en parte a un aumento de las concentraciones del metabolito de clobazam, N-desmetil clobazam, a través de la inhibición de CYP2C19 por el cannabidiol. Este metabolito activo tiene efectos anticonvulsivos y tóxicos (somnolencia) y un genotipo individual de CYP2C19 tiene fuertes efectos sobre la proporción de clobazam con respecto a su N-desmetil metabolito. El aumento de la tasa de respuesta y la somnolencia o fatiga en pacientes que toman clobazam podrían reflejar en parte los aumentos del N-desmetil-metabolito.

Interacciones:

Las interacciones del CBD con otros fármacos antiepilépticos deben ser tenidas en cuenta pues puede aumentar el efecto de algunos como por ejemplo el fenobarbital al inhibir su destrucción, e interferir con el efecto de otros como el clordiacepóxido y la etosuximida. En consecuencia, se debe estar atento a la aparición de efectos





adversos, los que pueden deberse más a la falta de inactivación de los fármacos antiepilépticos que al propio CBD.

En un estudio de pacientes recibiendo el cannabidiol, las concentraciones de N-desmetil clobazam aumentaron en un 60% en comparación con las concentraciones pre- cannabidiol, y el aumento se asoció con efectos secundarios que se resolvieron con la reducción de la dosis de clobazam.

Es probable que el citocromo P450 (CYP) 3A4 y el CYP2C19 sean las principales enzimas responsables del metabolismo oxidativo del CBD. La evaluación farmacocinética poblacional (POPPK) no mostró ningún efecto de los inhibidores concomitantes de CYP2C19, inhibidores de CYP3A4 e inductores de CYP3A4 en la exposición plasmática al CBD o sus principales metabolitos circulantes. Además, en una evaluación POPPK, no hubo un efecto importante de otros FAE (clobazam, levetiracetam [LEV], topiramato, valproato [VPA], lamotrigina [LTG], rufinamida) en la exposición sistémica al CBD.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco (DDI) (Estudio 1543) en voluntarios sanos no mostró efectos estadísticamente significativos de los antiepilépticos clobazam, estiripentol (STP) o VPA en las exposiciones al plasma del CBD.

La administración concomitante del CBD con fármacos (o sus metabolitos) que son sustratos sensibles de CYP2C19 puede provocar un aumento de la exposición debido a la inhibición de esta enzima por el CBD. En ausencia de estudios de sustrato de sonda, también existe un potencial teórico para que el CBD afecte los sustratos de CYP3A4 como un inductor o inhibidor de esta isoforma. Se están llevando a cabo estudios específicos de DDI de fase 1 con sustratos de sonda e inhibidores/inductores para cuantificar aún más los riesgos como perpetradores y víctimas de DDI y así refinar la orientación para los prescriptores. El CBD no afecta los principales transportadores renales o hepáticos.

En general, los datos tienden a sugerir que no hay efectos importantes de la administración concomitante de FAE concomitantes, inductores/inhibidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP2C19 sobre la exposición al CBD o sus principales metabolitos circulantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:  
10 y 20 mg/kg/día de CBD





El cannabidiol se ha suministrado en los estudios a una dosis de 2-5 mg/kg/día dividida en dos tomas el cual se añade al régimen antiepiléptico de base, y luego va aumentando (titulando) en 2-5 mg/kg una vez por semana hasta su intolerancia o hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg/kg/día.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración 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 considera que el interesado debe allegar información clínica adecuada y suficiente específicamente para el producto y concentraciones propuestas que sustenten el balance riesgo beneficio en las indicaciones solicitadas. La información anexada corresponde a evidencia de preparados diversos diferentes al producto de la referencia, con datos extraídos de los mismos que no se presentan de manera organizada, lo cual no permite realizar una adecuada evaluación de la real utilidad y seguridad del preparado solicitado.

La Sala considera que el interesado debe allegar la composición cualicuantitativa del producto y aclarar si corresponde al extracto o al principio activo cannabidiol aislado.

Así mismo, la Sala recomienda al interesado demostrar la equivalencia entre su producto y la(s) del (los) producto(s) que sirven de soporte para la demostración de seguridad y eficacia





### 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

- 3.2.2.1. **REDDITUX® 500mg/50mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**
- REDDITUX® 100mg/10mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20113058  
 Radicado : 2017189156 / 20181138250  
 Fecha : 11/07/2018  
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

#### Composición:

- Cada vial por 50mL de Solución concentrada contiene 500mg de Rituximab
- Cada vial por 10mL de Solución concentrada contiene 100mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia

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





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

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

**Precauciones y Advertencias:**

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

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

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

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

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

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





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

### Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

#### Reacciones a la infusión:

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

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

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

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente,





oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

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

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

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

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

### Trastornos Cardiacos

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

### Toxicidad Hematológica

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

### Infecciones

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por





ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

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

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

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

#### Neutropenia tardía

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

#### Reacciones Cutáneas

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

#### Inmunización

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





virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

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

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

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

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

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

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

### Malignidad

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





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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

Anafilaxia / reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas de otro tipo tras la administración i.v. de proteína a pacientes. Durante la administración intravenosa de Rituximab, es





preciso disponer de medicamento para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. Ej., Epinefrina, antihistamínicos, glucocorticosteroides) en el caso de que sobrevengan.

### Episodios cardiovasculares

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

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

### Infecciones

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

### Hepatitis B

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

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





pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

### Reacciones cutáneas

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

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

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

### Inmunización

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

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

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





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

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

### Pacientes no pretratados con metotrexato

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

### Reacciones Adversas:

#### Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

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

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

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

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

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





- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.

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

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

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

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas <sup>8</sup>
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		infecciones virales graves <sup>2</sup> Pneumocystis jiroveci	LMP	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica,		aumento transitorio en los niveles séricos de	neutropenia tardía <sup>3</sup>



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas <sup>8</sup>
	febril, trombocitopenia		anemia hemolítica, linfadenopatía		IgM <sup>3</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión <sup>4</sup> , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	síndrome de lisis tumoral <sup>4</sup> , síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disguesia (alteración del gusto)		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio <sup>4</sup> y <sup>6</sup> , arritmia, +fibrilación	+fallo del ventrículo izquierdo,	trastornos cardiacos graves <sup>4</sup> y <sup>6</sup>	insuficiencia cardiaca <sup>4</sup> y <sup>6</sup>	



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas <sup>8</sup>
		auricular, taquicardia, + trastornos cardiacos	+taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,			
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos			reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis	





Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas <sup>8</sup>
		de la piel			epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup> , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal <sup>4</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (≥ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

<sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria.

<sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección

<sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

<sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales

<sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab





Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas <sup>8</sup>
<sup>6</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión <sup>7</sup> Incluye casos mortales <sup>8</sup> Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)						

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

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrilación ventricular, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con rituximab.

### Infecciones

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron





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

#### Reacciones Adversas Hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de





neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

### Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, 4 % FC).

### Sistema respiratorio

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

### Eventos neurológicos

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





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

### Trastornos Gastrointestinales

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

### Niveles de IgG

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

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

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

### Subpoblaciones de pacientes –Rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥65 años):





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

#### Enfermedad voluminosa o Bulky

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

#### Retratamiento

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

#### Subpoblación de pacientes – Rituximab como terapia de combinación

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

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

#### Experiencia en artritis reumatoide

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

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

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

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





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

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia <sup>1</sup>		neutropenia tardía <sup>2</sup>	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmunológico	<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico,				
Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración					





	eritema)				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>
Trastorno psiquiátrico		depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM <sup>4</sup>	disminución de los niveles de IgG <sup>4</sup>			
<p><sup>1</sup> Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.</p> <p><sup>2</sup> Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.</p> <p><sup>3</sup> Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.</p> <p><sup>4</sup> Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.</p> <p><sup>5</sup> Incluye casos mortales</p>					

### Ciclos Múltiples

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





## Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

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

## Infecciones

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



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

### Cardiovasculares

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

### Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

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

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

### Acontecimientos neurológicos

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





### Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

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

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

### Experiencia de vasculitis asociada a ANCA (AAV) tomada de los estudios clínicos

En el estudio clínico de AAV, 99 pacientes fueron tratados con rituximab IV (375 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

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

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

Reacciones Adversas	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)
Infecciones e infestaciones infecciones <sup>a</sup>	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	16 (16,2%)	6 (6,1%)





Edema periférico Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico Reacciones relacionadas con la perfusión <sup>b</sup>	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

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

<sup>a</sup>Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

<sup>b</sup>Las reacciones más comúnmente reportadas en el grupo de rituximab consistieron en liberación de citocina, irritación de la garganta y síndrome de temblor.

#### Interacciones:

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

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

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

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



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

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

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

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

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

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

Posología

Linfoma folicular no Hodgkin

Terapia de combinación

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





/ refractaria con LNH folicular es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

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

### Terapia de mantenimiento

#### Linfoma folicular no tratado previamente

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

#### Linfoma folicular en recaída/refractaria

La dosis recomendada de Redditux como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

### Monoterapia

#### Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Redditux en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Redditux en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Redditux en monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

#### Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes



Redditux debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Redditux con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

### Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

### Leucemia linfática crónica

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

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de rituximab.

### Artritis reumatoide

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

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

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16- 24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe





evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

### Poblaciones especiales

#### Uso en pacientes pediátricos

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

### Método de Administración

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

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

### Primera perfusión

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





### Perfusiones posteriores

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

### Sólo en Artritis Reumatoide

#### Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas

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

#### Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

#### Solamente para formulación intravenosa

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

La dosis recomendada de Redditux para el tratamiento de VAA es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en perfusión i.v., una vez a la semana durante 4 semanas.

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

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





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

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

Condición de venta: Uso Institucional

Historial comercial: No Aplica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007140 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.2.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto e Información Para Prescribir Versión PI-RI-CO-01-12/17

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes respecto a calidad especificadas en el Auto No. 2018007140. La carencia de esta información no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

### 3.2.2.2. PANHEMATIN

Expediente : 20138464  
 Radicado : 2017184627 / 20181139545  
 Fecha : 12/07/2018  
 Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia SAS

Composición:  
 Cada vial contiene 350mg de Hemina Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado





### Indicaciones:

PANHEMATIN es una hemina inyectable indicada para la disminución de los ataques recurrentes de porfiria intermitente aguda temporal relacionada con el ciclo menstrual en mujeres susceptibles, después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.

### Limitaciones de Uso

- Antes de administrar PANHEMATIN, considere un período adecuado de carga de hidratos de carbono (es decir, 400 g glucosa/día durante 1 a 2 días).
- Los ataques de porfiria pueden progresar a un punto donde ha ocurrido un daño neuronal irreversible. La terapia con PANHEMATIN pretende evitar un ataque hasta llegar a la etapa crítica de la degeneración neuronal. PANHEMATIN no es eficaz en la reparación del daño neuronal

### Contraindicaciones:

Panhematin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

### Advertencias y precauciones:

#### Riesgo de Flebitis

Se debe utilizar una vena grande del brazo o un catéter venoso central para la administración de PANHEMATIN para minimizar el riesgo de flebitis

Debido a que PANHEMATIN reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda la filtración terminal a través de micrón estéril de 0,45 o se recomienda un filtro más pequeño.

#### Hierro y Ferritina en Suero

Debido a los niveles elevados de hierro y ferritina suero que se han conocido posterior a la comercialización del medicamento, los médicos deben vigilar los niveles de hierro y ferritina en suero en pacientes que reciben múltiples administraciones de





PANHEMATIN. En caso de hierro elevado o niveles de ferritina sérica, considerar tratamiento de quelación del hierro.

### Efectos Anticoagulantes

Debido a que PANHEMATIN ha mostrado efectos anticoagulantes leves y transitorios durante

los estudios clínicos, evitar la terapia concurrente con anticoagulantes. La extensión y duración

del estado de hipo-coagulable inducido por PANHEMATIN no ha sido establecida.

### Efectos Renales

Las pautas de dosis recomendada deben seguirse de manera estricta. Se ha observado falla renal

reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. Se observó mayor oliguria y retención de nitrógeno, aunque el paciente seguía siendo asintomático. No se ha observado un empeoramiento de la función renal con la administración de las dosis recomendadas de hematina.

### Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que PANHEMATIN es hecho de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jacob agente (vECJ) y teóricamente la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob agente (ECJ). Se ha reducido el riesgo de que este producto pueda transmitir un agente infeccioso mediante el tamizado de donantes de sangre previa exposición a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones de virus actual y mediante la inactivación de ciertos virus. A pesar de estas medidas, este producto todavía puede potencialmente transmitir la enfermedad. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en el producto.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (que ocurren en > 1% de los pacientes) son: dolor de cabeza, fiebre, reacciones en el sitio de infusión y flebitis.

### Experiencia con ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se puede





comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del uso PANHEMATIN fue evaluada en un estudio de uso compasivo. Un total de 130 pacientes fueron tratados con hemina para ataques agudos, profilaxis o ambos. De ellos, a 111 pacientes les fue administrada hemina para el tratamiento de 305 ataques de Porfiria aguda | y a 40 pacientes para profilaxis. La mayoría (92%) de los pacientes era caucásico. La mayoría (72%) fueron hembras; todos los pacientes adultos tenían una edad media  $\pm$  SD de  $40,3 \pm 12,3$  años.

Proporcionalmente más hembras (15 de 19) recibieron profilaxis o una combinación de tratamiento agudo y profilaxis (19 de 21). Para el tratamiento de ataques agudos, los pacientes recibieron de 2 a 4 mg/kg/día de PANHEMATIN por vía intravenosa en dosis de 1 a 9. Para los pacientes de profilaxis, las dosis más comunes eran infusiones semanales o quincenales. La tabla 1 resume las reacciones adversas ocurridas en > 1% de los pacientes tratados con PANHEMATIN, categorizado por sistema y en orden decreciente de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas en >1% de los Pacientes tratados con PANHEMATIN**

Categoría del Organó del Sistema Término Preferido	Eventos Adversos N (% Total Eventos Adversos)	
	Total	Posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Celulitis	3 (1.5%)	2 (1.0%)
<b>Desórdenes del Sistema Nervioso</b>		
Dolor de Cabeza	18 (9.2%)	5 (2.6%)
<b>Desórdenes vasculares</b>		
Flebitis / sitio de inyección flebitis	7 (3.6%)	6 (3.1%)
<b>Piel y trastornos en tejido subcutáneo</b>		
Sarpullido	3 (1.5%)	3 (1.5%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia	9 (4.6%)	6 (3.1%)
Complicación relacionada con el Catéter	7 (3.6%)	3 (1.5%)

## Experiencia post-mercadeo





Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de PANHEMATIN fueron identificadas en ensayos clínicos abiertos o informes posteriores a la comercialización. Debido a que éstas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Trastornos del sistema linfático y sangre: hemólisis, trombocitopenia y coagulopatía (incluyendo tiempo de protrombina prolongado y tiempo de tromboplastina parcial prolongado)

Trastornos del Sistema Inmune: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo un informe de reacción anafilactoide relacionada presentada como colapso circulatorio

Trastornos vasculares: trombosis venosa en el sitio de la inyección incluyendo algunos que se produjeron en las venas grandes como venas cavas.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: reacciones en el sitio de infusión (por ejemplo, eritema, dolor, hemorragia y extravasación)

#### Interacción farmacológica

El tratamiento con PANHEMATIN pretende limitar la tasa de biosíntesis del heme/porfiria posiblemente mediante la inhibición del enzima ácido δ-aminolevulínico sintetasa 1 (ALAS1). La mayor parte de lo hemo sintetizado en hígado se utiliza para la producción de enzimas de citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, se deben evitar medicamentos inductores de CYP (como los estrógenos, derivados del ácido barbitúrico y metabolitos esteroides) durante el tratamiento con Panhematin, porque estos medicamentos aumentan la actividad de ALAS conllevando a la inducción de ALAS1 a través de un mecanismo de retroalimentación

#### Uso en poblaciones específicas

##### Embarazo

##### Resumen de Riesgos

Aproximadamente el 50% de las mujeres con porfiria intermitente aguda experimentan un ataque agudo de porfiria durante el embarazo y/o el puerperio. Es más severa en los primeros meses del embarazo y en el puerperio y puede tener un resultado fatal. Aunque la evidencia anecdótica sugiere que el uso de la hematina durante el embarazo es seguro, los datos humanos disponibles no son suficientes para establecer la presencia o ausencia de riesgos asociados con el medicamento.





Los estudios de reproducción animal no se han realizado con hematina. Tampoco se sabe si la hematina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. PANHEMATIN se debería administrar a una mujer embarazada sólo si es estrictamente necesario.

Evitar la administración de hematina en pre-eclampsia severa debido a un riesgo teórico de potenciación del trastorno de la coagulación.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente.

### Lactancia

#### Resumen de Riesgos

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana, porque muchas drogas se excretan en la leche humana, el desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de PANHEMATIN por parte de la madre y cualesquier efectos adversos potenciales en el niño amamantado de PANHEMATIN o de la condición materna subyacente.

### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad

### Uso Geriátrico

Los datos clínicos para personas de 65 años y más no fue suficientes para determinar si ellos responden de manera diferente a personas más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, comenzando generalmente en el extremo inferior de la gama de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia de droga.

### Sobredosis

Se ha observado falla renal reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. El tratamiento en este caso consistió en el ácido etacrínico y manitol.

### Dosis y administración





Para infusión intravenosa únicamente.

### Dosis

PANHEMATIN sólo debe usarse por o en consulta con médicos experimentados en el tratamiento de las Porfirias.

- Antes de iniciar el tratamiento con PANHEMATIN, la presencia de porfiria aguda debe diagnosticarse utilizando los siguientes criterios:
  1. Presencia de síntomas clínicos sugestivos de ataque porfírico agudo.
  2. Medición cuantitativa de porfobilinógeno (PBG) en orina. La muestra única de orina debe ser refrigerada o congelada sin aditivos y protegida de la luz para una determinación cuantitativa posterior de ácido δ-aminolevulínico (ALA), PBG y porfirinas totales. (Nota: las pruebas clásicas de Watson-Schwartz o Hoesch se consideran menos confiables)
- El beneficio clínico de PANHEMATIN depende de su pronta administración. Para ataques porfíricos leves (dolor leve, sin vómitos, sin parálisis, sin hiponatremia, sin convulsiones), se recomienda un ensayo de terapia de glucosa mientras esperan tratamiento de hemina o si la hemina no está disponible. Para ataques de moderados a severos, se recomienda el tratamiento con hemina de inmediato. Los síntomas de ataques severos son: dolor severo o prolongado, vómitos persistentes, hiponatremia, convulsiones, psicosis y neuropatía. Además del tratamiento con PANHEMATIN, tener en cuenta otras medidas como la eliminación de factores disparadores.
- La dosis de PANHEMATIN es de 1 a 4 mg/kg/día de hematina de 3 a 14 días en base a los signos clínicos. La dosis estándar en la práctica clínica es de 3 a 4 mg/kg/día. En los casos más graves esta dosis puede repetirse no antes de cada 12 horas. No exceder los 6 mg/kg de hematina en un período de 24 horas. Después de la reconstitución, cada mL de PANHEMATIN contiene el equivalente de aproximadamente 7 mg de hematina (ver tabla de cálculo de dosis a continuación).





### Tabla de cálculo de la dosis

1 mg de hematina equivalente = 0.14 mL PANHEMATIN

2 mg de hematina equivalente = 0.28 mL PANHEMATIN

3 mg de hematina equivalente = 0.42 mL PANHEMATIN

4 mg de hematina equivalente = 0.56 mL PANHEMATIN

- Monitorear las concentraciones urinarias de los siguientes compuestos durante la terapia con PANHEMATIN. La eficacia es demostrada por una disminución en uno o más de los siguientes compuestos:

Acido ALA - δ-aminolevulinico

PBG - porphobilinogeno

Uroporfirina

Coproporfirina

### Preparación y administración

- Debido a que PANHEMATIN no contiene ningún conservante y se somete a descomposición química rápida en la solución, debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso.
- Reconstituir PANHEMATIN añadiendo asépticamente 48 mL de agua estéril para inyección, USP, al frasco de dosificación. Agitar el frasco bien durante un período de 2 a 3 minutos para facilitar la disolución.
- PANHEMATIN puede administrarse directamente en el frasco. Después de la primera retirada de la cubeta, deseche cualquier resto de solución.
- Los productos de sustancias parenterales deben inspeccionarse visualmente para la materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Como PANHEMATIN reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda filtración





terminal a través de 0,45 micrones estériles o un filtro más pequeño es recomendable.

- No añadir otro fármaco o agente químico a una mezcla añadida de PANHEMATIN
- Infundir la dosis durante un período de al menos 30 minutos a través de una línea separada.
- Después de la infusión, lavar la vena con 100 mL de 0.9% NaCl.

### Formas de dosificación y concentración

PANHEMATIN está disponible como polvo negro estéril, liofilizado en viales de dispensación de dosis única. Cada vial contiene el equivalente a 350 mg de hemina, 240 mg de carbonato de sodio y 335 mg de sorbitol. Cuando se mezcla como se indica con agua estéril para inyección, USP, cada 48 mL proporciona el equivalente a aproximadamente 336 mg (7 mg/mL) de hematina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007137 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.1.2 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. 2017184627
- Información Para prescribir allegado mediante radicado No. 2017184627

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

### Composición:





**Cada vial contiene 350mg de Hemina Humana**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

**Indicaciones:**

**Hemina humana inyectable indicada para la disminución de los ataques recurrentes de porfiria intermitente aguda temporal relacionada con el ciclo menstrual en mujeres susceptibles, después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.**

**Limitaciones de Uso**

- **Antes de administrar PANHEMATIN, considere un período adecuado de carga de hidratos de carbono (es decir, 400 g glucosa/día durante 1 a 2 días).**
- **Los ataques de porfiria pueden progresar a un punto donde ha ocurrido un daño neuronal irreversible. La terapia con PANHEMATIN pretende evitar un ataque hasta llegar a la etapa crítica de la degeneración neuronal. PANHEMATIN no es eficaz en la reparación del daño neuronal**

**Contraindicaciones:**

**Panhematin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.**

**Advertencias y precauciones:**

**Riesgo de Flebitis**

**Se debe utilizar una vena grande del brazo o un catéter venoso central para la administración de PANHEMATIN para minimizar el riesgo de flebitis**

**Debido a que PANHEMATIN reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda la filtración terminal a través de micrón estéril de 0,45 o se recomienda un filtro más pequeño.**

**Hierro y Ferritina en Suero**



Debido a los niveles elevados de hierro y ferritina suero que se han conocido posterior a la comercialización del medicamento, los médicos deben vigilar los niveles de hierro y ferritina en suero en pacientes que reciben múltiples administraciones de PANHEMATIN. En caso de hierro elevado o niveles de ferritina sérica, considerar tratamiento de quelación del hierro.

### Efectos Anticoagulantes

Debido a que PANHEMATIN ha mostrado efectos anticoagulantes leves y transitorios durante los estudios clínicos, evitar la terapia concurrente con anticoagulantes. La extensión y duración del estado de hipo-coagulable inducido por PANHEMATIN no ha sido establecida.

### Efectos Renales

Las pautas de dosis recomendada deben seguirse de manera estricta. Se ha observado falla renal reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. Se observó mayor oliguria y retención de nitrógeno, aunque el paciente seguía siendo asintomático. No se ha observado un empeoramiento de la función renal con la administración de las dosis recomendadas de hematina.

### Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que PANHEMATIN es hecho de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jacob agente (vECJ) y teóricamente la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob agente (ECJ). Se ha reducido el riesgo de que este producto pueda transmitir un agente infeccioso mediante el tamizado de donantes de sangre previa exposición a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones de virus actual y mediante la inactivación de ciertos virus. A pesar de estas medidas, este producto todavía puede potencialmente transmitir la enfermedad. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en el producto.

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes (que ocurren en > 1% de los pacientes) son: dolor de cabeza, fiebre, reacciones en el sitio de infusión y flebitis.

### Experiencia con ensayos clínicos





Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se puede comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del uso Panhematin fue evaluada en un estudio de uso compasivo. Un total de 130 pacientes fueron tratados con hemina para ataques agudos, profilaxis o ambos. De ellos, a 111 pacientes les fue administrada hemina para el tratamiento de 305 ataques de porfiria aguda | y a 40 pacientes para profilaxis. La mayoría (92%) de los pacientes era caucásico. La mayoría (72%) fueron hembras; todos los pacientes adultos tenían una edad media  $\pm$  SD de  $40,3 \pm 12,3$  años.

Proporcionalmente más hembras (15 de 19) recibieron profilaxis o una combinación de tratamiento agudo y profilaxis (19 de 21). Para el tratamiento de ataques agudos, los pacientes recibieron de 2 a 4 mg/kg/día de Panhematin por vía intravenosa en dosis de 1 a 9. Para los pacientes de profilaxis, las dosis más comunes eran infusiones semanales o quincenales. La tabla 1 resume las reacciones adversas ocurridas en  $> 1\%$  de los pacientes tratados con PANHEMATIN, categorizado por sistema y en orden decreciente de frecuencia.





**Tabla 1: Reacciones adversas en >1% de los Pacientes tratados con PANHEMATIN**

Categoría del Organo del Sistema Término Preferido	Eventos Adversos N (% Total Eventos Adversos)	
	Total	Posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Celulitis	3 (1.5%)	2 (1.0%)
<b>Desórdenes del Sistema Nervioso</b>		
Dolor de Cabeza	18 (9.2%)	5 (2.6%)
<b>Desórdenes vasculares</b>		
Flebitis / sitio de inyección flebitis	7 (3.6%)	6 (3.1%)
<b>Piel y trastornos en tejido subcutáneo</b>		
Sarpullido	3 (1.5%)	3 (1.5%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia	9 (4.6%)	6 (3.1%)
Complicación relacionada con el Catéter	7 (3.6%)	3 (1.5%)

### Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de PANHEMATIN fueron identificadas en ensayos clínicos abiertos o informes posteriores a la comercialización. Debido a que éstas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

**Trastornos del sistema linfático y sangre:** hemólisis, trombocitopenia y coagulopatía (incluyendo tiempo de protrombina prolongado y tiempo de tromboplastina parcial prolongado)

**Trastornos del Sistema Inmune:** reacciones de hipersensibilidad, incluyendo un informe de reacción anafilactoide relacionada presentada como colapso circulatorio

**Trastornos vasculares:** trombosis venosa en el sitio de la inyección incluyendo algunos que se produjeron en las venas grandes como venas cavas.





**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: reacciones en el sitio de infusión (por ejemplo, eritema, dolor, hemorragia y extravasación)**

**Interacción farmacológica**

El tratamiento con PANHEMATIN pretende limitar la tasa de biosíntesis del heme/porfiria posiblemente mediante la inhibición del enzima ácido δ-aminolevulínico sintetasa 1 (ALAS1). La mayor parte de lo hemo sintetizado en hígado se utiliza para la producción de enzimas de citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, se deben evitar medicamentos inductores de CYP (como los estrógenos, derivados del ácido barbitúrico y metabolitos esteroides) durante el tratamiento con Panhematin, porque estos medicamentos aumentan la actividad de ALAS conllevando a la inducción de ALAS1 a través de un mecanismo de retroalimentación

**Uso en poblaciones específicas**

**Embarazo**

**Resumen de Riesgos**

Aproximadamente el 50% de las mujeres con porfiria intermitente aguda experimentan un ataque agudo de porfiria durante el embarazo y/o el puerperio. Es más severa en los primeros meses del embarazo y en el puerperio y puede tener un resultado fatal. Aunque la evidencia anecdótica sugiere que el uso de la hematina durante el embarazo es seguro, los datos humanos disponibles no son suficientes para establecer la presencia o ausencia de riesgos asociados con el medicamento.

Los estudios de reproducción animal no se han realizado con hematina. Tampoco se sabe si la hematina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. PANHEMATIN se debería administrar a una mujer embarazada sólo si es estrictamente necesario.

Evitar la administración de hematina en pre-eclampsia severa debido a un riesgo teórico de potenciación del trastorno de la coagulación.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente.

**Lactancia**





## Resumen de Riesgos

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana, porque muchas drogas se excretan en la leche humana, el desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de PANHEMATIN por parte de la madre y cualesquier efectos adversos potenciales en el niño amamantado de PANHEMATIN o de la condición materna subyacente.

## Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad

## Uso Geriátrico

Los datos clínicos para personas de 65 años y más no fue suficientes para determinar si ellos responden de manera diferente a personas más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, comenzando generalmente en el extremo inferior de la gama de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia de droga.

## Sobredosis

Se ha observado falla renal reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. El tratamiento en este caso consistió en el ácido etacrínico y manitol.

## Dosis y administración

Para infusión intravenosa únicamente.

## Dosis

PANHEMATIN sólo debe usarse por o en consulta con médicos experimentados en el tratamiento de las Porfirias.

- Antes de iniciar el tratamiento con PANHEMATIN, la presencia de porfiria aguda debe diagnosticarse utilizando los siguientes criterios:

1. Presencia de síntomas clínicos sugestivos de ataque porfirico agudo.



2. Medición cuantitativa de porfobilinógeno (PBG) en orina. La muestra única de orina debe ser refrigerada o congelada sin aditivos y protegida de la luz para una determinación cuantitativa posterior de ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA), PBG y porfirinas totales. (Nota: las pruebas clásicas de Watson-Schwartz o Hoesch se consideran menos confiables)

- El beneficio clínico de PANHEMATIN depende de su pronta administración. Para ataques porfíricos leves (dolor leve, sin vómitos, sin parálisis, sin hiponatremia, sin convulsiones), se recomienda un ensayo de terapia de glucosa mientras esperan tratamiento de hemina o si la hemina no está disponible. Para ataques de moderados a severos, se recomienda el tratamiento con hemina de inmediato. Los síntomas de ataques severos son: dolor severo o prolongado, vómitos persistentes, hiponatremia, convulsiones, psicosis y neuropatía. Además del tratamiento con PANHEMATIN, tener en cuenta otras medidas como la eliminación de factores disparadores.
- La dosis de PANHEMATIN es de 1 a 4 mg/kg/día de hematina de 3 a 14 días en base a los signos clínicos. La dosis estándar en la práctica clínica es de 3 a 4 mg/kg/día. En los casos más graves esta dosis puede repetirse no antes de cada 12 horas. No exceder los 6 mg/kg de hematina en un período de 24 horas. Después de la reconstitución, cada mL de PANHEMATIN contiene el equivalente de aproximadamente 7 mg de hematina.

#### Tabla de cálculo de la dosis

1 mg de hematina equivalente = 0.14 mL PANHEMATIN

2 mg de hematina equivalente = 0.28 mL PANHEMATIN

3 mg de hematina equivalente = 0.42 mL PANHEMATIN

4 mg de hematina equivalente = 0.56 mL PANHEMATIN

- Monitorear las concentraciones urinarias de los siguientes compuestos durante la terapia con PANHEMATIN. La eficacia es demostrada por una disminución en uno o más de los siguientes compuestos:

Acido ALA -  $\delta$ -aminolevulinico  
PBG - porphobilinogeno





## Uroporfirina Coproporfirina

### Preparación y administración

- Debido a que PANHEMATIN no contiene ningún conservante y se somete a descomposición química rápida en la solución, debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso.
- Reconstituir PANHEMATIN añadiendo asépticamente 48 mL de agua estéril para inyección, USP, al frasco de dosificación. Agitar el frasco bien durante un período de 2 a 3 minutos para facilitar la disolución.
- PANHEMATIN puede administrarse directamente en el frasco. Después de la primera retirada de la cubeta, deseche cualquier resto de solución.
- Los productos de sustancias parenterales deben inspeccionarse visualmente para la materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Como PANHEMATIN reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda filtración terminal a través de 0,45 micrones estériles o un filtro más pequeño es recomendable.
- No añadir otro fármaco o agente químico a una mezcla añadida de PANHEMATIN
- Infundir la dosis durante un período de al menos 30 minutos a través de una línea separada.
- Después de la infusión, lavar la vena con 100 mL de 0.9% NaCl.

### Formas de dosificación y concentración

Panhematin está disponible como polvo negro estéril, liofilizado en viales de dispensación de dosis única. Cada vial contiene el equivalente a 350 mg de hemina, 240 mg de carbonato de sodio y 335 mg de sorbitol. Cuando se mezcla





como se indica con agua estéril para inyección, USP, cada 48 mL proporciona el equivalente a aproximadamente 336 mg (7 mg/mL) de hematina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20181139545.

En cuando al plan de gestión del riesgo se da respuesta satisfactoria a lo requerido. Se solicita allegar PSUR en los tiempos establecidos por ICH al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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.

### 3.2.3 RENOVAIONES

#### 3.2.3.1. M-M-R® II (VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, PAROTIDITIS Y RUBEOLA)

Expediente : 19983099  
Radicado : 2017190590 / 20181140656  
Fecha : 13/07/2018  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia Sas  
Fabricante : Merck & Co Inc

#### Composición:

Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,5 mL y contiene no menos que el equivalente de 1.000 DICT50 (50% dosis infectante en cultivos de tejidos) del virus de sarampión, 12.500 DICT50 del virus de la parotiditis y 1000 DICT50 del virus de la rubéola





Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

M-M-R® II está indicada para inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores.

Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados. Debe evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización.

En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos residuales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión de tipo salvaje, puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

No administrar M-M-R® II a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, éstas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25 microgramos de neomicina).

Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa.

Tuberculosis activa no tratada.

Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático.





Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Se han reportado casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés), neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión.

Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica.

Precauciones y advertencias:

General

Debe disponerse de las provisiones terapéuticas adecuadas, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000) para su uso inmediato en caso de ocurrir una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Debe tenerse el debido cuidado en la administración de M-M-R® II a personas con antecedentes individuales o familiares de convulsiones, antecedentes de daño cerebral o cualquier otra condición en que deba evitarse el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que puede presentarse luego de la vacunación

Hipersensibilidad al huevo

Las vacunas de virus vivos contra el sarampión y contra la parotiditis son producidas en cultivos de células de embrión de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas o anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (como urticaria, edema de la boca y la garganta, disnea, hipotensión o shock) subsiguientes a la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas conteniendo rastros de antígenos de embrión de pollo. En estos casos, la relación riesgo potencial/beneficio debe ser cuidadosamente evaluada antes de decidir la vacunación. Dichos individuos pueden ser vacunados con extrema precaución, teniendo a mano el tratamiento adecuado para una potencial reacción.

Trombocitopenia





Los individuos con trombocitopenia pueden desarrollar trombocitopenia más severa luego de la vacunación. Además, los individuos que experimenten trombocitopenia con la primera dosis de M-M-R® II (o con sus componentes individuales) pueden desarrollar trombocitopenia con las dosis repetidas. Puede evaluarse el estado serológico para determinar si se requieren o no dosis adicionales de vacuna. Debe evaluarse cuidadosamente la relación entre el riesgo potencial y el beneficio antes de decidir la vacunación en dichos casos.

### Embarazo

Se desconoce si M-M-R® II puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por consiguiente, esta vacuna no debe ser administrada a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Para aconsejar a mujeres que hayan sido vacunadas inadvertidamente mientras estaban embarazadas o que se han embarazado dentro de los tres meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener en cuenta lo siguiente: (1) En una investigación a diez años sobre 700 mujeres embarazadas que recibieron vacuna contra la rubéola dentro de los tres meses antes o después de la concepción (189 de las cuales recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anomalías compatibles con el síndrome de rubéola congénita; (2) La infección de parotiditis durante el primer trimestre de embarazo puede incrementar la tasa de aborto espontáneo. Aunque el virus de la parotiditis es capaz de infectar la placenta y al feto, no hay pruebas firmes de que cause mal-formaciones congénitas en seres humanos.

(3) reportes han indicado que contraer parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo incrementa el riesgo del feto. Incrementa la tasa de aborto espontáneo, recién nacido pretérmino, defectos congénitos y prematuros han sido observados después de la infección con parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo. No existen estudios adecuados sobre los efectos de la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión durante el embarazo. Sin embargo, sería prudente suponer que dicha cepa también puede inducir efectos adversos sobre el feto.

### Madres en período de lactancia

Se desconoce si los virus del sarampión y de la parotiditis contenidos en las vacunas son secretados en la leche materna. Estudios recientes han demostrado que, después del parto, las mujeres inmunizadas con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, pueden secretar el virus en la leche y transmitirlo al lactante. Ninguno de los lactantes con signos serológicos de infección de rubéola sufrió enfermedad severa;





sin embargo, uno de ellos presentó trastornos clínicos leves típicos de la rubéola adquirida. Se deben tomar las precauciones necesarias al administrar M-M-R® II a una mujer que está en período de lactancia.

Uso pediátrico

Seguridad y efectividad de la vacuna de sarampión en niños de menos de seis meses de edad no ha sido establecido. La seguridad y eficacia de la vacuna de parotiditis y rubéola en niños menores de 12 meses de edad no ha sido establecida.

Otros

Los niños y adultos jóvenes infectados con virus de inmunodeficiencia humana pero que no se encuentran inmunodeprimidos, pueden ser vacunados. Sin embargo, los vacunados que estén infectados con el VIH deben ser controlados cuidadosamente respecto de la exposición a enfermedades prevenibles por vacunación debido a que la inmunización puede ser menos efectiva que para las personas no infectadas.

La mayoría de los individuos susceptibles vacunados han eliminado por la nariz o por la garganta pequeñas cantidades del virus vivo atenuado de la rubéola, de 7 a 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que ese virus sea transmitido a personas susceptibles que estén en contacto con los vacunados. Por lo tanto, la transmisión por contacto personal directo, aunque aceptada como una posibilidad teórica, no es considerada un riesgo significativo. Sin embargo, sí se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna contra la rubéola a lactantes por la leche materna.

No existen informes sobre transmisión de los virus vivos atenuados del sarampión o de la parotiditis de un individuo vacunado a un contacto susceptible.

Se ha informado que las vacunas de virus vivos atenuados contra el sarampión, contra la parotiditis y contra la rubéola administradas por separado pueden disminuir temporalmente la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a hacer la prueba de la tuberculina, ésta deberá llevarse a cabo antes o al mismo tiempo de administrar M-M-R® II.

Los niños bajo tratamiento contra la tuberculosis no han experimentado exacerbación de la enfermedad al ser inmunizados con la vacuna de sarampión de virus vivos; a la fecha no se han informado estudios sobre el efecto de las vacunas de sarampión en el tratamiento de niños tuberculosos no tratados.





Como sucede con cualquier vacuna, es posible que M-M-R® II no genere protección en el 100% de los vacunados

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

Comunes

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

Ocasionales

Generales

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

Dermatológicas

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

Raras

Generales

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

Cardiovasculares

Vasculitis

Digestivas

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

Hematológicas, Linfáticas

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

Hipersensibilidad

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Musculoesqueléticas

Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas [ver a continuación]), mialgias.





### Sistema Nervioso / Psiquiátricas

Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain Barre, ataxia, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), mielitis transversa, meningitis aséptica (ver más adelante), encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés). Encefalitis/encefalopatía

### Respiratorias

Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.

### Dermatológicas

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemor

### Sentidos especiales

Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.

### Urogenitales

Orquitis, epididimitis

### Otros

Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.

### Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de





incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0 3%, mujeres: 12 20%) y las reacciones tienden a ser más marcadas y de una mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35 45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

### Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

### Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

### Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis / encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).





En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión; La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

#### Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

#### Interacciones:

La administración de inmunoglobulinas concomitantemente con M-M-R® II puede interferir con la respuesta inmunológica esperada. La vacunación debe diferirse por 3 meses o más después de la administración de inmunoglobulina (humana) y transfusiones de sangre o plasma.

#### Vía de administración:

Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Para administración subcutánea - No inyectar por vía endovenosa

No administrar inmunoglobulina (IG) concomitantemente con M-M-R® II.

La dosis para cualquier edad es de 0,5 ml administrados por vía subcutánea, preferiblemente en la cara exterior de la parte superior del brazo.

**Precaución:** Debe utilizarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de la vacuna, dado que estas sustancias pueden inactivar el virus vivo de la vacuna. Se recomienda una aguja de 5/8" calibre 25.

Para reconstituir, use solo el diluyente provisto, dado que está libre de conservantes o de otras sustancias antivirales que podrían inactivar la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la existencia de partículas o decoloración previa a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna, es un liofilizado compacto de color amarillo claro cristalino. M-M-R® II, al reconstituirse, es color amarillo claro.





### Esquema recomendado de vacunación

Los individuos vacunados por primera vez a los 12 meses de edad ó más, deben ser revacunados a los 4-6 años de edad dado que el mayor riesgo de exposición ocurre típicamente aproximadamente con el ingreso escolar. El objetivo de la revacunación es seroconvertir a quienes no hayan respondido a la primera dosis.

### Esquema en caso de brote de sarampión

Lactantes entre 6 a 12 meses de edad

Las autoridades sanitarias pueden recomendar la vacunación de sarampión de lactantes entre 6 a 12 meses de edad en situaciones de brote. Esta población puede fracasar en responder a los componentes de la vacuna. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la vacuna contra la parotiditis y la rubéola en lactantes menores a los 12 meses. Cuanto menor sea el lactante, menor será la probabilidad de seroconversión. Dichos lactantes deben recibir una segunda dosis de M-M-R® II a los 12 a 15 meses de edad, seguida por revacunación a los 4 a 6 años de edad.

### Esquema en caso de brote de parotiditis

Las autoridades sanitarias locales pueden recomendar la vacunación de parotiditis en caso de brote de parotiditis.

### Otras consideraciones sobre la vacunación

Mujeres adolescentes o adultas no embarazadas

Está indicado inmunizar con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola a las mujeres adolescentes y adultas susceptibles en edad fértil, tomando ciertas. La vacunación de mujeres post-púberes susceptibles confiere protección individual contra la infección de rubéola adquirida subsiguientemente durante el embarazo, lo cual, a su vez, evita la infección del feto y los consiguientes daños congénitos debidos a la rubéola.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedar en embarazo en los tres meses siguientes a la vacunación, y se les debe explicar las razones de esta precaución.

De resultar práctico y de tener disponibilidad de servicios de laboratorio confiables, las mujeres en edad fértil que sean candidatas potenciales para la vacunación, pueden hacerse pruebas serológicas para determinar la susceptibilidad a la rubéola. Sin embargo, con la excepción de las pruebas premaritales y prenatales, la realización rutinaria de pruebas serológicas para todas las mujeres en edad fértil para determinar la susceptibilidad (de modo de aplicar la vacuna solo a las mujeres con susceptibilidad comprobada) puede ser efectivo, pero costoso. Además, serían necesarias 2 consultas una para los estudios y otra para la vacunación. Por lo tanto, se justifica la





vacunación contra la rubéola de una mujer que se sabe que no está embarazada y no tiene antecedentes de vacunación sin pruebas serológicas -y puede ser preferible-, particularmente cuando los costos de la serología son elevados y no está asegurado el seguimiento posterior para la vacunación de las mujeres identificadas como susceptibles.

Debe informarse a las mujeres pospúberes de la ocurrencia frecuente de artralgias y/o artritis generalmente auto-limitada, con comienzo 2 a 4 semanas después de la vacunación.

### Mujeres en Post-parto

En muchos casos ha resultado conveniente vacunar a mujeres susceptibles a la rubéola durante el post-parto inmediato

### Otras poblaciones

Los niños mayores de 12 meses no vacunados previamente que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles, deben recibir la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola (tales como los contenidos en la vacuna monovalente contra la rubéola o en M-M-R® II) para reducir el riesgo de exposición de las mujeres embarazadas.

Los individuos que estén planeando un viaje al exterior, de no ser inmunes, pueden adquirir sarampión, parotiditis o rubéola e importar estas enfermedades a su país. Por lo tanto, previamente a un viaje internacional, los individuos susceptibles a una o más de estas enfermedades pueden recibir ya sea la vacuna monovalente (sarampión, parotiditis o rubéola) o la combinación de vacunas, según sea apropiado. Sin embargo, es preferible la vacuna M-M-R® II en personas con probabilidad de ser susceptibles a parotiditis y rubéola; y de no disponer de vacuna contra sarampión monovalente, los viajeros deberían recibir M-M-R® II independientemente de su estado inmunológico respecto a parotiditis o rubéola.

Se recomienda la vacunación de individuos susceptibles en grupos de alto riesgo, tales como poblaciones escolares, trabajadores de la salud y personal militar.

### Vacunación post-exposición

La vacunación de individuos expuestos al sarampión de tipo salvaje, puede proporcionar cierta protección si la vacuna puede ser administrada dentro de las 72 horas de la exposición. Sin embargo, si la vacuna es administrada unos pocos días antes de la exposición, puede lograrse una protección sustancial. No existe evidencia





concluyente acerca de que la vacunación de individuos recientemente expuestos a la parotiditis de tipo salvaje o a la rubéola tipo salvaje proporcione protección.

Empleo con otras vacunas

M-M-R® II debe ser administrada un mes antes o después de la administración de otras vacunas de virus vivos.

M-M-R® II ha sido administrada concomitantemente con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela y con la vacuna inactivada contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacunas conjugadas utilizando sitios y jeringas diferentes. No se demostró un deterioro en la respuesta inmunológica a los antígenos probados de las vacunas individuales. El tipo, frecuencia y severidad de experiencias adversas observados con M-M-R® II fueron similares a los observados cuando cada vacuna se administró por separado.

No se recomienda la administración rutinaria de DTP (difteria, tétanos, tosferina) y/o OPV (vacuna oral contra poliovirus) concomitantemente con las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola, porque existen datos limitados referentes a la administración simultánea de estos antígenos.

Sin embargo, se han empleado otros esquemas de vacunación. Los datos de estudios publicados concernientes a la administración simultánea de las series completas de vacunas recomendadas (es decir, DTaP [o DTwP], IPV [u OPV], Hib con o sin la vacuna contra hepatitis B y la vacuna contra la varicela) indicaron que no existe interferencia entre las vacunas rutinariamente recomendadas en la niñez (ya sea de virus vivos, atenuados o muertos).

Vial de una dosis

Si el único objetivo de la revacunación es la prevención de brotes de sarampión esporádicos, debe considerarse la revacunación con una vacuna contra sarampión (consultar la circular del producto apropiada). Si también existe la preocupación acerca del estado inmunológico respecto a la parotiditis o rubéola, debe considerarse la revacunación con las vacunas apropiadas después de consultar las circulares de los productos.

Primero, retire todo el contenido del frasco de diluyente dentro de la jeringa que se va a usar para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa en el vial de la vacuna liofilizada, y agite para que la mezcla sea completa. Si la vacuna liofilizada no puede ser disuelta, deséchela. Retirar todo el contenido con una jeringa, e inyectar por vía subcutánea el volumen total de vacuna reconstituida.





Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de la hepatitis B y de otros agentes infecciosos de una persona a otra.

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. 2018007136 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017190590
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017190590

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,5 mL y contiene no menos que el equivalente de 1.000 DICT50 (50% dosis infectante en cultivos de tejidos) del virus de sarampión, 12.500 DICT50 del virus de la parotiditis y 1000 DICT50 del virus de la rubéola.

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado

**Indicaciones:**

**M-M-R® II** está indicada para inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores.





Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados. Debe evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización.

En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos residuales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión de tipo salvaje, puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.  
No administrar M-M-R® II a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, éstas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25 microgramos de neomicina).

Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa.

Tuberculosis activa no tratada.

Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos y





disgamaglobulinémicos. Se han reportado casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés), neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión.

Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica.

**Precauciones y advertencias:**

**General**

Debe disponerse de las provisiones terapéuticas adecuadas, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000) para su uso inmediato en caso de ocurrir una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Debe tenerse el debido cuidado en la administración de M-M-R® II a personas con antecedentes individuales o familiares de convulsiones, antecedentes de daño cerebral o cualquier otra condición en que deba evitarse el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que puede presentarse luego de la vacunación

**Hipersensibilidad al huevo**

Las vacunas de virus vivos contra el sarampión y contra la parotiditis son producidas en cultivos de células de embrión de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas o anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (como urticaria, edema de la boca y la garganta, disnea, hipotensión o shock) subsiguientes a la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas conteniendo rastros de antígenos de embrión de pollo. En estos casos, la relación riesgo potencial/beneficio debe ser cuidadosamente evaluada antes de decidir la vacunación. Dichos individuos pueden ser vacunados con extrema precaución, teniendo a mano el tratamiento adecuado para una potencial reacción.

**Trombocitopenia**

Los individuos con trombocitopenia pueden desarrollar trombocitopenia más severa luego de la vacunación. Además, los individuos que experimenten trombocitopenia con la primera dosis de M-M-R® II (o con sus componentes individuales) pueden desarrollar trombocitopenia con las dosis repetidas.





Puede evaluarse el estado serológico para determinar si se requieren o no dosis adicionales de vacuna. Debe evaluarse cuidadosamente la relación entre el riesgo potencial y el beneficio antes de decidir la vacunación en dichos casos.

### Embarazo

Se desconoce si M-M-R® II puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por consiguiente, esta vacuna no debe ser administrada a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Para aconsejar a mujeres que hayan sido vacunadas inadvertidamente mientras estaban embarazadas o que se han embarazado dentro de los tres meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener en cuenta lo siguiente: (1) En una investigación a diez años sobre 700 mujeres embarazadas que recibieron vacuna contra la rubéola dentro de los tres meses antes o después de la concepción (189 de las cuales recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anormalidades compatibles con el síndrome de rubéola congénita; (2) La infección de parotiditis durante el primer trimestre de embarazo puede incrementar la tasa de aborto espontáneo. Aunque el virus de la parotiditis es capaz de infectar la placenta y al feto, no hay pruebas firmes de que cause mal-formaciones congénitas en seres humanos.

(3) reportes han indicado que contraer parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo incrementa el riesgo del feto. Incrementa la tasa de aborto espontáneo, recién nacido pretérmino, defectos congénitos y prematuros han sido observados después de la infección con parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo. No existen estudios adecuados sobre los efectos de la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión durante el embarazo. Sin embargo, sería prudente suponer que dicha cepa también puede inducir efectos adversos sobre el feto.

### Madres en período de lactancia

Se desconoce si los virus del sarampión y de la parotiditis contenidos en las vacunas son secretados en la leche materna. Estudios recientes han demostrado que, después del parto, las mujeres inmunizadas con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, pueden secretar el virus en la leche y transmitirlo al lactante. Ninguno de los lactantes con signos serológicos de infección de rubéola sufrió enfermedad severa; sin embargo, uno de ellos presentó trastornos clínicos leves típicos de la rubéola adquirida. Se deben





tomar las precauciones necesarias al administrar M-M-R® II a una mujer que está en período de lactancia.

**Uso pediátrico**

Seguridad y efectividad de la vacuna de sarampión en niños de menos de seis meses de edad no ha sido establecido. La seguridad y eficacia de la vacuna de parotiditis y rubéola en niños menores de 12 meses de edad no ha sido establecida.

**Otros**

Los niños y adultos jóvenes infectados con virus de inmunodeficiencia humana pero que no se encuentran inmunodeprimidos, pueden ser vacunados. Sin embargo, los vacunados que estén infectados con el VIH deben ser controlados cuidadosamente respecto de la exposición a enfermedades prevenibles por vacunación debido a que la inmunización puede ser menos efectiva que para las personas no infectadas.

La mayoría de los individuos susceptibles vacunados han eliminado por la nariz o por la garganta pequeñas cantidades del virus vivo atenuado de la rubéola, de 7 a 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que ese virus sea transmitido a personas susceptibles que estén en contacto con los vacunados. Por lo tanto, la transmisión por contacto personal directo, aunque aceptada como una posibilidad teórica, no es considerada un riesgo significativo. Sin embargo, sí se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna contra la rubéola a lactantes por la leche materna.

No existen informes sobre transmisión de los virus vivos atenuados del sarampión o de la parotiditis de un individuo vacunado a un contacto susceptible.

Se ha informado que las vacunas de virus vivos atenuados contra el sarampión, contra la parotiditis y contra la rubéola administradas por separado pueden disminuir temporalmente la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a hacer la prueba de la tuberculina, ésta deberá llevarse a cabo antes o al mismo tiempo de administrar M-M-R® II.

Los niños bajo tratamiento contra la tuberculosis no han experimentado exacerbación de la enfermedad al ser inmunizados con la vacuna de sarampión de virus vivos; a la fecha no se han informado estudios sobre el efecto de las vacunas de sarampión en el tratamiento de niños tuberculosos no tratados.





Como sucede con cualquier vacuna, es posible que M-M-R® II no genere protección en el 100% de los vacunados

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

**Comunes**

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

**Ocasionales**

**Generales**

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

**Dermatológicas**

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

**Raras**

**Generales**

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

**Cardiovasculares**

**Vasculitis**

**Digestivas**

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

**Hematológicas, Linfáticas**

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

**Hipersensibilidad**

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

**Musculoesqueléticas**





**Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas [ver a continuación]), mialgias.**

**Sistema Nervioso / Psiquiátricas**

**Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain Barre, ataxia, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), miелitis transversa, meningitis aséptica, encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés). Encefalitis/encefalopatía**

**Respiratorias**

**Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.**

**Dermatológicas**

**Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemor**

**Sentidos especiales**

**Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.**

**Urogenitales**

**Orquitis, epididimitis**

**Otros**

**Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.**

**Artralgia y/o artritis**

**La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.**

**La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de**





los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0 3%, mujeres: 12 20%) y las reacciones tienden a ser más marcadas y de una mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35 45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

### Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

### Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

### Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis / encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia





postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).

En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión; La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

#### Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

#### Interacciones:

La administración de inmunoglobulinas concomitantemente con M-M-R® II puede interferir con la respuesta inmunológica esperada. La vacunación debe diferirse por 3 meses o más después de la administración de inmunoglobulina (humana) y transfusiones de sangre o plasma.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Para administración subcutánea - No inyectar por vía endovenosa

No administrar inmunoglobulina (IG) concomitantemente con M-M-R® II.

La dosis para cualquier edad es de 0,5 ml administrados por vía subcutánea, preferiblemente en la cara exterior de la parte superior del brazo.

**Precaución:** Debe utilizarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de la vacuna, dado que estas sustancias pueden inactivar el virus vivo de la vacuna. Se recomienda una aguja de 5/8" calibre 25.

Para reconstituir, use solo el diluyente provisto, dado que está libre de conservantes o de otras sustancias antivirales que podrían inactivar la vacuna.





Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la existencia de partículas o decoloración previa a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna, es un liofilizado compacto de color amarillo claro cristalino. M-M-R® II, al reconstituirse, es color amarillo claro.

### Esquema recomendado de vacunación

Los individuos vacunados por primera vez a los 12 meses de edad ó más, deben ser revacunados a los 4-6 años de edad dado que el mayor riesgo de exposición ocurre típicamente aproximadamente con el ingreso escolar. El objetivo de la revacunación es seroconvertir a quienes no hayan respondido a la primera dosis.

### Esquema en caso de brote de sarampión

#### Lactantes entre 6 a 12 meses de edad

Las autoridades sanitarias pueden recomendar la vacunación de sarampión de lactantes entre 6 a 12 meses de edad en situaciones de brote. Esta población puede fracasar en responder a los componentes de la vacuna. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la vacuna contra la parotiditis y la rubéola en lactantes menores a los 12 meses. Cuanto menor sea el lactante, menor será la probabilidad de seroconversión. Dichos lactantes deben recibir una segunda dosis de M-M-R® II a los 12 a 15 meses de edad, seguida por revacunación a los 4 a 6 años de edad.

### Esquema en caso de brote de parotiditis

Las autoridades sanitarias locales pueden recomendar la vacunación de parotiditis en caso de brote de parotiditis.

### Otras consideraciones sobre la vacunación

#### Mujeres adolescentes o adultas no embarazadas

Está indicado inmunizar con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola a las mujeres adolescentes y adultas susceptibles en edad fértil, tomando ciertas. La vacunación de mujeres post-púberes susceptibles confiere protección individual contra la infección de rubéola adquirida





subsiguientemente durante el embarazo, lo cual, a su vez, evita la infección del feto y los consiguientes daños congénitos debidos a la rubéola.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedar en embarazo en los tres meses siguientes a la vacunación, y se les debe explicar las razones de esta precaución.

De resultar práctico y de tener disponibilidad de servicios de laboratorio confiables, las mujeres en edad fértil que sean candidatas potenciales para la vacunación, pueden hacerse pruebas serológicas para determinar la susceptibilidad a la rubéola. Sin embargo, con la excepción de las pruebas premaritales y prenatales, la realización rutinaria de pruebas serológicas para todas las mujeres en edad fértil para determinar la susceptibilidad (de modo de aplicar la vacuna solo a las mujeres con susceptibilidad comprobada) puede ser efectivo, pero costoso. Además, serían necesarias 2 consultas una para los estudios y otra para la vacunación. Por lo tanto, se justifica la vacunación contra la rubéola de una mujer que se sabe que no está embarazada y no tiene antecedentes de vacunación sin pruebas serológicas -y puede ser preferible-, particularmente cuando los costos de la serología son elevados y no está asegurado el seguimiento posterior para la vacunación de las mujeres identificadas como susceptibles.

Debe informarse a las mujeres pospúberes de la ocurrencia frecuente de artralgias y/o artritis generalmente auto-limitada, con comienzo 2 a 4 semanas después de la vacunación.

#### Mujeres en Post-parto

En muchos casos ha resultado conveniente vacunar a mujeres susceptibles a la rubéola durante el post-parto inmediato

#### Otras poblaciones

Los niños mayores de 12 meses no vacunados previamente que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles, deben recibir la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola (tales como los contenidos en la vacuna monovalente contra la rubéola o en M-M-R® II) para reducir el riesgo de exposición de las mujeres embarazadas.

Los individuos que estén planeando un viaje al exterior, de no ser inmunes, pueden adquirir sarampión, parotiditis o rubéola e importar estas enfermedades





a su país. Por lo tanto, previamente a un viaje internacional, los individuos susceptibles a una o más de estas enfermedades pueden recibir ya sea la vacuna monovalente (sarampión, parotiditis o rubéola) o la combinación de vacunas, según sea apropiado. Sin embargo, es preferible la vacuna M-M-R® II en personas con probabilidad de ser susceptibles a parotiditis y rubéola; y de no disponer de vacuna contra sarampión monovalente, los viajeros deberían recibir M-M-R® II independientemente de su estado inmunológico respecto a parotiditis o rubéola.

Se recomienda la vacunación de individuos susceptibles en grupos de alto riesgo, tales como poblaciones escolares, trabajadores de la salud y personal militar.

### Vacunación post-exposición

La vacunación de individuos expuestos al sarampión de tipo salvaje, puede proporcionar cierta protección si la vacuna puede ser administrada dentro de las 72 horas de la exposición. Sin embargo, si la vacuna es administrada unos pocos días antes de la exposición, puede lograrse una protección sustancial. No existe evidencia concluyente acerca de que la vacunación de individuos recientemente expuestos a la parotiditis de tipo salvaje o a la rubéola tipo salvaje proporcione protección.

### Empleo con otras vacunas

M-M-R® II debe ser administrada un mes antes o después de la administración de otras vacunas de virus vivos.

M-M-R® II ha sido administrada concomitantemente con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela y con la vacuna inactivada contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacunas conjugadas utilizando sitios y jeringas diferentes. No se demostró un deterioro en la respuesta inmunológica a los antígenos probados de las vacunas individuales. El tipo, frecuencia y severidad de experiencias adversas observados con M-M-R® II fueron similares a los observados cuando cada vacuna se administró por separado.

No se recomienda la administración rutinaria de DTP (difteria, tétanos, tosferina) y/o OPV (vacuna oral contra poliovirus) concomitantemente con las vacunas





contra sarampión, parotiditis y rubéola, porque existen datos limitados referentes a la administración simultánea de estos antígenos.

Sin embargo, se han empleado otros esquemas de vacunación. Los datos de estudios publicados concernientes a la administración simultánea de las series completas de vacunas recomendadas (es decir, DTaP [o DTwP], IPV [u OPV], Hib con o sin la vacuna contra hepatitis B y la vacuna contra la varicela) indicaron que no existe interferencia entre las vacunas rutinariamente recomendadas en la niñez (ya sea de virus vivos, atenuados o muertos).

### Vial de una dosis

Si el único objetivo de la revacunación es la prevención de brotes de sarampión esporádicos, debe considerarse la revacunación con una vacuna contra sarampión (consultar la circular del producto apropiada). Si también existe la preocupación acerca del estado inmunológico respecto a la parotiditis o rubéola, debe considerarse la revacunación con las vacunas apropiadas después de consultar las circulares de los productos.

Primero, retire todo el contenido del frasco de diluyente dentro de la jeringa que se va a usar para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa en el vial de la vacuna liofilizada, y agite para que la mezcla sea completa. Si la vacuna liofilizada no puede ser disuelta, deséchela. Retirar todo el contenido con una jeringa, e inyectar por vía subcutánea el volumen total de vacuna reconstituida.

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de la hepatitis B y de otros agentes infecciosos de una persona a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017190590 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017190590





Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario los siguientes requerimientos del laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías:

- Verificación y/o validación de la prueba de esterilidad con el diluyente, donde se evidencie los resultados de la prueba de aptitud del método con cada uno de los microorganismos establecidos en la Farmacopea.
- Verificación y/o validación de la prueba de Detección de endotoxinas bacterianas en el diluyente, donde se evidencien los ensayos de spike, unspike, diluciones de trabajo, etc.
- Metodologías descritas paso a paso de esterilidad y detección de endotoxinas bacterianas, ya que se encuentran en el anexo 3 se encontraron las metodologías de la Farmacopea pero no lo procedimiento internos para estas metodologías para el diluyente.

En cuanto al plan de gestión de riesgos debe allegarlo junto con el registro sanitario, allegando análisis individual de la información de la señal relacionada con edema hemorrágico agudo de la infancia (AHEI) y púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), referida en la última vigencia de PSUR 05-MAY-2016 TO 04-MAY-2017 sometida al Invima, como requisito para continuar el trámite de registro sanitario.

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1. ACETAMINOFÉN

Radicado : 20181166267

Fecha : 17/08/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la reconsideración de restricción de dosis de acetaminofén para los medicamentos OTC

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.3., en el sentido de





indicar que el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1., no aplica a las formas farmacéuticas inyectables y uso hospitalario. Sin embargo, en casos excepcionales, se pueden utilizar dosis superiores bajo criterio y prescripción médica.

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. ORPHACOL

Expediente : 20121686  
 Radicado : 20181160643  
 Fecha : 10/08/2018  
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Amatsi

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.1.1, con respecto a las indicaciones para las cuales solicitaron aprobación y allegan evidencia de seguridad y eficacia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., en el sentido de señalar que las indicaciones son las que se encuentran a continuación y no como se establecieron en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1.:

**Indicaciones:** Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β-hidroxi-Δ5-C27-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de Δ4-3-oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos

#### 3.4.2. PENTAGLOBIN

Expediente : 20134878  
 Radicado : 2017146032/20181054976/2017151202/20181080340





**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2018, numeral 3.2.3.2., en el sentido de indicar que el producto de la referencia con Composición: Cada mL de solución contiene Proteínas de plasma Humano 50 mg. De las cuales Inmunoglobulinas son al menos 95 %:

Inmunoglobulina M (IgM) 6 mg

Inmunoglobulina A (IgA) 6 mg

Inmunoglobulina G (IgG) 38 mg

La distribución de subclases IgG es aproximadamente 63% IgG1, 26% IgG2, 4% IgG3 y 7% IgG4.,

Se aprueba con la siguiente condición de venta y Vía de administración:

Condición de venta: Venta con formula médica

Vía de administración: Vía intravenosa

### 3.4.3. ADVATE

Expediente : 19993114

Radicado : 20181078021

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., en el sentido de indicar que la composición, forma farmacéutica, posología y la Norma Farmacológica es la siguiente:

#### Composición

Advate 250, 500, 1000, UI/ Vial:

- Cada frasco-ampolla contiene 250 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante





- Cada frasco-ampolla contiene 500 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante
- Cada frasco-ampolla contiene 1000 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante

**Advate 2000 UI/ Vial:**

- Cada frasco-ampolla contiene 2000UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Posología y forma de administración:**

**El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de reanimación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.**

**Posología**

**La dosis y la duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.**

**El número de unidades de Factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con Factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien sea como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma).**

**Una Unidad Internacional (UI) de actividad de Factor VIII es equivalente a la cantidad de Factor VIII existente en un mL de plasma humano normal.**

**Tratamiento a libre demanda**

**El cálculo de la dosis de Factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de Factor VIII del plasma**



en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:  
**Unidades requeridas (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de Factor VIII (%) x 0,5**

En el caso de los episodios hemorrágicos subsiguientes, la actividad de Factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en% del normal o UI/dL) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

Tabla 1 Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta cuando cesen el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia potencialmente		

Tabla 1 Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)
<b>mortal.</b>	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluida extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta cuando se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de Factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

**La dosis y la frecuencia de la administración se deben adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (p.ej.:**



presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de Factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de reemplazo mediante pruebas de la coagulación (actividad del Factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al Factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar vidas medias diferentes.

### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días.

### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a libre demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de Factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

### Forma de administración

Advate se debe administrar por vía intravenosa. En caso de que no sea administrado por un profesional de la salud, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 mL/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Puede consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

El interesado debe allegar la Información Para Prescribir, el Inserto y la Declaración Sucinta junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada en el Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1 y en la presente Acta.



### 3.4.4. STEGLATRO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20146587  
Radicado : 20181119713

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., en el sentido de no recomendar aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Ertugliflozina es un análogo de moléculas ya conocidas y comercializadas en Colombia desde hace varios años con el mismo mecanismo de acción.

### 3.4.5. BAVENCIO®

Expediente : 20131917  
Radicado : 20171115390

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., en el sentido de indicar que la composición correcta para el producto de la referencia es la siguiente y no como allí aparece:

**Composición:**

**Cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.**

**Un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab.**

### 3.4.6. VACUNA CONTRA EL SARAMPION Y RUBEOLA VIVA, ATENUADA (LIOFILIZADA)

Expediente : 20114967  
Radicado : 2016130192 / 2017032864 / 20171185892





**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, 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 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., en el sentido de indicar que la composición correcta es:

Cada dosis humana al ser reconstituida en un volumen de 0,5 mL contiene no menos de 1000 CCID50 de partículas del virus de sarampión y 1000 CCID50 del virus de rubeola

**3.4.7. ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20133655  
Radicado : 2017133582 / 20181009042 / 20181137499

**CONCEPTO:** la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1, en el sentido de indicar que la composición, la forma farmacéutica son las siguientes para el producto de la referencia:

**Composición**

Cada vial contiene ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5g.

**Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión**

**3.4.8. TALTZ**

Expediente : 20112702  
Radicado : 20181016335 / 20181126932  
Fecha : 30/01/2018 - 25/06/2018  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas





Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2, respecto al conector “y” en la indicación aprobada en “Artritis psoriásica: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis y agentes anti TNF alfa.”.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2., en el sentido de señalar que las indicaciones son las siguientes y no como se encuentran en el Acta referenciada:

**Indicaciones:**

**Psoriasis en placa**

Taltz™ está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

**Artritis psoriásica**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Siendo las 16:00 del día 13 de Septiembre de 2018, 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

**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
Miembro SEMNNIMB

**JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**  
Miembro SEMNNIMB

**ROSANA RAMIREZ PEDREROS**  
Miembro SEMNNIMB

**LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA**  
Miembro SEMNNIMB





**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Miembro SEMNNIMB

**ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO**  
Miembro SEMNNIMB

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

