



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

27, 28, 29 y 30 DE MAYO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Lina María Cabanzo Castro
Ana María Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Lucía Ayala Rodríguez

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. PERAMPANEL

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

Composición:

- Cada tableta contiene 2 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 4 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 10 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 12 mg de Perampanel

Forma farmacéutica:
Tabletas

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Anticonceptivos orales:

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

Caídas:

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

Agresividad:

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

Potencial de abuso:

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

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en	Influencia del
-------------------	---------------------	----------------

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	la concentración de Perampanel	Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

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

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

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

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Adultos y adolescentes:

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

Crisis de inicio parcial:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

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

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias:

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

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

Suspensión:

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

Dosis olvidadas:

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

Si olvidó más de una dosis:

Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

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

Insuficiencia renal:

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

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

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016274 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427

Radicado : 20181117710 / 20181256409

Fecha : 13/12/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

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

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:

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

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

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

B/Phuket/3073/2013-like strain

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

B/Brisbane/60/2008-like strain

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

- De Neuraminidasa:

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

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

B/Phuket/3073/2013-like strain

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

B/Brisbane/60/2008-like strain

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

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de administrar.

Si se desea administrar una dosis de 0,25 ml a partir de una jeringa de 0,5 ml, debe empujarse la parte frontal del émbolo hasta el límite de la marca, de tal modo que la

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mitad del volumen sea eliminado; un volumen de 0,25 ml de la vacuna permanece en la jeringa, apropiado para la inyección. Ver también la sección.

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

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

Período de validez de 1 año.

Reacciones adversas:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos:

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

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*.

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

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

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

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

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

Reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización:

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

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas que conducen a shock en muy raras ocasiones, angioedema.



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

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

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

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

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica

Niños a partir de 36 meses: 0,5 ml.

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

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

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

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

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012470 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. SINUTAB PLUS

Expediente : 20067026
Radicado : 20191041002
Fecha : 06/03/2019
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Fenilefrina clorhidrato, Acetaminofen del 90% precompactado equivalente a Acetaminofen + Acetaminofen del 90% precompactado / maleato de Clorfeniramina al 0.55% equivalente a 500mg de Acetaminofen, Acetaminofen del 90% precompactado / maleato de Clorfeniramina al 0.55% equivalente a 2mg de Clorfeniramina maleato.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitante con inhibidores MAO ni hasta dos semanas se haber suspendido su uso pues puede causar aumento

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes glaucoma, niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso del alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse ileo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada, puede producir: vértigo o hipotensión en menores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo.

Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollar y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado 20191041002

Nuevas indicaciones:

Alivio a los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Nueva dosificación

Posología: Adultos y para niños mayores de 12 años que pesen más de 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes, glaucoma, niños menores de 12 años.

Advertencias y Precauciones especiales: Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada. Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Nuevas Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas que pueden manifestarse con erupciones cutáneas, picazón y/o reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picazón, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, falta de aire, cansancio, etc), aumento de transaminasas, dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, náusea, vómito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral, convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de la temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias taquicardia, palpitaciones, hipotensión o hipertensión.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones. En caso de sobredosis, busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aun en ausencia de signos y síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el curso de tratamiento de la sobredosis.

Nuevas Interacciones:

No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glicósidos digitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC. Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) pueden disminuir la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciar la hepatotoxicidad por sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto allegado mediante radicado 20191041002**

Nuevas indicaciones:

Alivio a los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología: Adultos y para niños mayores de 12 años que pesen más de 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes, glaucoma, niños menores de 12 años.

Advertencias y Precauciones especiales: Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada. Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Nuevas Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas que pueden manifestarse con erupciones cutáneas, picazón y/o reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picazón, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, falta de aire, cansancio, etc), aumento de transaminasas, dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, náusea, vómito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral, convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de la temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias taquicardia, palpitaciones, hipotensión o hipertensión.

Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones. En caso de sobredosis, busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aun en ausencia de signos y síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el curso de tratamiento de la sobredosis.

Nuevas Interacciones:

No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glicósidos digitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC. Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) pueden disminuir la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciar la hepatotoxicidad por sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

La Sala informa al interesado que no se pronuncia respecto a las proclamas.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1 SERTRANEX® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20004907
Radicado : 2017165575 / 2017173421 / 20181109984
Fecha : 01/06/2018
Interesado : Novamed S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 55.96mg de Sertralina clorhidrato equivalente a 50mg de Sertralina base.

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años. Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años). Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social). Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con Sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

La Sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Sertralina. Embarazo y lactancia, menores de 6 años, pacientes con arritmia cardíaca, infarto reciente e hipertensión arterial. Menores de 18 años para la indicación en depresión mayor menores de 6 años para el tratamiento trastorno obsesivo compulsivo. El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa (imaos) está contraindicado. El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado. Riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años. Pacientes con desórdenes convulsivos e insuficiencia hepática y renal. Uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005450 emitido mediante Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años. Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años). Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social). Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con Sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial, tratamiento de la eyaculación precoz.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que el interesado no allegó evidencia con estudios clínicos fase III con comparador activo solicitados en el Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.1.2.5., que permitan evaluar la real seguridad y eficacia del preparado en el uso propuesto, la Sala recomienda negar la nueva indicación dado que el único estudio presentado corresponde a un seguimiento de

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes sin grupo control de un tamaño de muestra insuficiente. Además, solo presenta una relación de estudios con algunos comparadores cuya documentación no adjunto para su análisis.

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 20191019249
Fecha : 05/02/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial con 1mL de solución contiene 200mg de Certolizumab Pegol

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Nuevas indicaciones:

- Artritis reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- Espondilo-artritis axial: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.
- Artritis psoriásica: Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con fames (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- Enfermedad de crohn: Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases iii/iv según la clasificación de la nhya).

Farmacocinética y farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF ? Por sus siglas en inglés), código atc: I04ab05

Farmacocinética:

Absorción

Después de la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de Certolizumab pegol se obtuvieron entre 54 y 171 horas después de la inyección. El Certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (f) de aproximadamente 80% (rango 76% a 88%) después de la administración subcutánea comparado con la administración intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable (vss) se estimó de 6 a 8 l en el análisis farmacocinético poblacional, realizado a pacientes con enfermedad de crohn y pacientes con artritis reumatoide.

Biotransformación y eliminación

La pegilación, es decir, la fijación covalente de los polímeros peg a los péptidos, retrasa la eliminación de dichas entidades desde la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la disminución del aclaramiento renal, disminución de la proteólisis y la disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, el Certolizumab pegol es un fragmento fab' de un anticuerpo conjugado con peg para prolongar la vida media de eliminación plasmática terminal del fab' a un valor comparable con el producto de anticuerpo completo. La vida media (t1/2) de la fase de eliminación terminal fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis probadas. El aclaramiento después de la administración intravenosa a sujetos sanos, varió de 9.21 ml/h a 14.38 ml/h. El aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en 17 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con enfermedad de crohn, con una variabilidad inter-sujetos del 38% (cv) y una variabilidad inter-ocasión del 16%. De manera similar, el aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 21.0 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con artritis reumatoide, con una variabilidad inter- sujetos del 30.8% (cv) y una variabilidad inter-ocasión del 22.0%. Comparado con una persona de 70 kg, el aclaramiento es 29% menor y 38% mayor, respectivamente, en individuos que pesan 40 kg y 120 kg.

El fragmento fab' está formado por compuestos proteicos y se espera que se degrade a péptidos y aminoácidos por proteólisis. El componente peg desconjugado es eliminado rápidamente del plasma y es excretado por vía renal en cantidad desconocida.

Linealidad del perfil de la farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de Certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis.

Características en los pacientes

La farmacocinética observada en pacientes con enfermedad de crohn y artritis reumatoide fue consistente con aquella observada en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del Certolizumab pegol. Se espera que la farmacocinética de la fracción peg del Certolizumab pegol sea dependiente de la función renal pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos específicos para valorar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del Certolizumab pegol.

Pacientes en edad avanzada (? 65 años)

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, no se ha observado efecto de la edad en un análisis de farmacocinética de la población en pacientes con artritis reumatoide, en el que 78 sujetos (13.2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto de mayor edad tenía 83 años. De manera similar, un análisis farmacocinético en la población de pacientes incluidos en los

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos de Cimzia con enfermedad de crohn, concluyó que no hay una diferencia aparente en la concentración del fármaco a pesar de la edad.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Género

No hubo efecto de género en la farmacocinética de Certolizumab pegol. Debido a que la depuración disminuye con la reducción del peso corporal, el sexo femenino generalmente puede obtener una exposición sistémica un tanto mayor de Certolizumab pegol.

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción

Certolizumab pegol tiene una alta afinidad por el TNF α Humano y se une con un K_d de 90pm. El TNF α Es una citosina proinflamatoria clave con un papel central en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva al TNF α (ic₉₀ de 4 ng/ml para la inhibición del TNF α Humano en el ensayo de citotoxicidad in vitro del fibrosarcoma murino I929) pero no neutraliza a la linfotoxina α (TNF α - β). El Certolizumab pegol reacciona deficientemente de forma cruzada con el TNF de roedores y conejos, por lo tanto, la eficacia in vivo se evaluó utilizando modelos animales en los que el TNF α Humano fue la molécula fisiológicamente activa.

Se ha demostrado que Certolizumab pegol neutraliza al TNF α Humano tanto en su forma soluble como el asociado a la membrana de una manera dependiente de la dosis. La incubación de monocitos con Certolizumab pegol, produjo una inhibición del TNF α - β Inducida por lipopolisacáridos (lps) y de la producción de il-1 β En monocitos humanos.

Certolizumab pegol no contiene una región fc (fragmento cristalizable), que normalmente está presente en un anticuerpo completo, y por lo tanto no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro mediada por las células . Tampoco produce apoptosis en monocitos o linfocitos derivados de sangre periférica humana ni degranulación de neutrófilos in vitro.

Efectos farmacodinámicos

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las actividades biológicas atribuidas al TNF- α Incluyen la regulación hacia arriba de las moléculas de adhesión celular y quimocinas, regulación de las moléculas clase i y clase ii del complejo principal de histocompatibilidad (mhc por sus siglas en inglés) y la activación directa de leucocitos. El TNF- α Estimula la producción de los mediadores inflamatorios anterógrados, incluyendo la interleucina-1, prostaglandinas, factor de activación plaquetaria y óxido nítrico.

Niveles elevados del TNF- α Han sido implicados en la patología de la enfermedad de crohn. El TNF- α Se manifiesta con intensidad en la pared del intestino en áreas afectadas por la enfermedad de crohn y las concentraciones fecales del TNF- α En pacientes con enfermedad de crohn han demostrado ser el reflejo de la severidad clínica de la enfermedad. Después del tratamiento con Certolizumab pegol, los pacientes con enfermedad de crohn demostraron una disminución en los niveles del marcador de fase aguda de inflamación y la proteína c reactiva (pcr). Los niveles elevados del TNF- α Han sido implicados en la patología de la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Cimzia se une al TNF- α Inhibiendo su papel como mediador clave de la inflamación, del avance de la enfermedad y la destrucción articular asociada con estas enfermedades.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Un análisis de la información farmacocinética/ farmacodinámica en la población de los estudios clínicos fase ii y fase iii, en sujetos con enfermedad de crohn, mostró una relación exposición-respuesta entre el nivel de concentración plasmática mínima de Certolizumab pegol y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo (emax) para la reducción del puntaje de la escala cdaí. La concentración mínima típica de ec50 (concentración de Certolizumab pegol que produce 50% del efecto máximo) fue de 7.36 μ g/ml (ic al 90%: 5-10 μ g/ml). De manera similar un análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos de la población de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3, en sujetos con artritis reumatoide, mostró una relación exposición-respuesta entre la concentración plasmática de Cimzia y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo (emax) para la respuesta en el acr20. La concentración plasmática promedio típica durante el intervalo de dosis (cprom) que produce la mitad de la probabilidad máxima de la respuesta acr20 (ec50) fue de 17 μ g/ml (ic al 95%: 10-23 μ g/ml).

Actualización de precauciones generales.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergiliosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con Antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extra pulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna bcg (bacilo de calmette y guerin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del virus de la hepatitis b (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis b en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por hbv antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis b. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de hodgkin y el linfoma no hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células t (hstcl, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células t que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal.

La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de merckel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con epoc, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (icc) así como el inicio de nuevos casos de icc con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con icc; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con icc tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la icc e incremento en la mortalidad debido a icc. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. Fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso con fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fármacos biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros fármacos biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de auto anticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el factor de necrosis tumoral ? (TNF ?) Interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos para conducir vehículos y utilizar máquinas

Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y embarazo

Se llevó a cabo un análisis en más de 470 embarazos reportados de forma prospectiva, la mayoría provenientes de vigilancia post-comercialización, la mayor parte se expusieron a Cimzia durante el primer trimestre. Aunque estos datos se deben interpretar con precaución debido a limitaciones tales como información incompleta y notificación insuficiente, estos no indican un riesgo aumentado de defectos mayores en el nacimiento u otros resultados adversos del embarazo.

Los estudios farmacocinéticos clínicos en mujeres expuestas durante el tercer trimestre no han mostrado la transferencia placentaria mínima de Certolizumab pegol de la madre al niño.

El uso de Cimzia se puede considerar en la planeación y durante el embarazo, si es necesario algún tratamiento anti-TNF.

Datos clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, se prescribió Cimzia a 16 mujeres a una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas durante el embarazo. La última dosis de Cimzia se administró en promedio 11 días antes del parto (rango de 1 - 27 días).

Se midió la concentración de Certolizumab pegol en plasma en muestras de las madres y de los infantes utilizando un ensayo específico y sensible con un límite de cuantificación menor (lcm) de 0.032 ?g/ml. Las concentraciones plasmáticas del Certolizumab pegol medidas en las madres en el parto (rango: 4.96 - 49.4 ?g/ml) fueron consistentes con las concentraciones plasmáticas observadas en las mujeres no embarazadas en el estudio ra-1. Las concentraciones plasmáticas de Certolizumab

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (dlc) en 13 muestras; una fue de 0.042 µg/ml con una proporción plasmática infante/madre en el nacimiento de 0.09%. En la semana 4 y semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron dlc. La concentración plasmática del peg total en los cordones umbilicales en el nacimiento fue dlc para 14 de las 15 muestras.

En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con la enfermedad de crohn tratados con Cimzia, utilizando un ensayo menos específico y sensible, las concentraciones de Certolizumab pegol se midieron en la sangre materna, así como en el cordón y en la sangre del infante (n = 12) el día del nacimiento. Las concentraciones de Certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (< 0.41 [dlc] - 1.66 µg/ml) y en la sangre del infante (< 0.41 - 1.58 µg/ml) en comparación a los niveles sanguíneos maternos (1.87 - 59.57 µg/ml). Las concentraciones del peg estuvieron por debajo del lcm en todas las muestras sanguíneas del cordón y del infante.

Resultados prospectivos de embarazo

Al mes de septiembre de 2016, se habían reportado 474 embarazos prospectivos con un resultado conocido en las mujeres expuestas a Cimzia provenientes de los estudios clínicos y la vigilancia post-comercialización. Se expusieron trescientas noventa y un mujeres embarazadas a Cimzia durante el primer trimestre. De estos 474 embarazos prospectivos, 405 (85%) tuvieron como resultado nacimientos vivos, 40 (8%) fueron abortos espontáneos y 25 (5%) se reportaron como abortos inducidos; cuatro embarazos resultaron en mortinatos. Se reportaron ocho (2%) defectos mayores en el nacimiento de forma prospectiva entre los 405 nacimientos vivos sin un patrón discernible en las malformaciones reportadas. Una anomalía fetal observada vía ultrasonido resultó en un aborto inducido. En la población en general en la ue, los antecedentes de riesgos estimados de defectos mayores en el nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos son del 2-3%, y 10-25%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo pérdida fetal,

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



parto pre-término (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso natal (< 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento.

Reacciones adversas fetales / neonatales

Los antagonistas TNF administrados durante el embarazo pueden afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. Se desconoce la importancia clínica de los niveles dlc o bajo para los infantes expuestos en el útero. El riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los infantes expuestos a Cimzia en el útero se debe ponderar contra los beneficios de aplicar las vacunas.

Datos no clínicos

Los estudios en animales no revelaron evidencia de alteración en la fertilidad o daño al feto, sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.

La transferencia placentaria activa de las iggs está mediada por la parte fc de un anticuerpo que se une al receptor fc neonatal (fcrn). El Certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte fab de un anticuerpo y no contiene una parte fc. En estudios de reproducción en ratas, el ctn3?1 (un anticuerpo completo sustituto del Certolizumab incluyendo una parte fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del ctn3 pf (el fragmento fab' sustituto del Certolizumab sin un fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del fc.

También se han recolectado datos de soporte en un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado in vitro, en donde se encontró que las concentraciones del Certolizumab pegol estaban por debajo o cercanas al nivel más bajo de cuantificación (lloq, por sus siglas en inglés) en el circuito fetal.

Lactancia

En un estudio clínico M

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

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Ene 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO
- Información para prescribir Versión enero 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Nueva dosificación / grupo etario

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.
Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución está descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Nuevas reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (> 8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo) fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria y neumonía (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta con durante 18 meses. Los perfiles de seguridad de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron por lo general similares.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5 % para Cimzia y del 3.7 % para el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7 % de los tratados con placebo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3 % de los tratados con placebo, y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8 % de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9 % para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9 % para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAs)

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 1 enlista las Reacciones Adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia,

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		leucocitosis, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequeidad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal , odinofagia, fisura anal , hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequeidad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofilica febril aguda , exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea , pitiriasis rosea , estrías , trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens- Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	artritis , trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Raro	Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis , síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Raro	azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

**Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de



vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.5 (0.2, 1.0) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores, pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

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 por separado el análisis completo de eficacia y seguridad del estudio clínico CIMPACT, correspondiente a la comparación entre etanercept y las dosis utilizadas del producto de la referencia con el fin de evaluar los beneficios frente a etanercept. Especialmente, allegar información comparativa de los pacientes que recibieron el medicamento de la referencia versus los que

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuaron recibiendo etanercept después de la semana 16 por haber tenido una respuesta PASI mayor al 75%.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. HIZENTRA 1g/5mL HIZENTRA 2g/10mL HIZENTRA 4g/20mL

Expediente : 20052622 / 20060251 / 20060252
Radicado : 20191037701 / 20191037707 / 20191037714
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada vial por 5 mL de solución contiene 1 g de Inmunoglobulina humana normal
Cada vial por 10 mL de solución contiene 2 g de Inmunoglobulina humana normal
Cada vial por 20 mL de solución contiene 4 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Para expediente 20052622

Nuevas indicaciones:

Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia común variable.
- inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich.
- deficiencias de subclases de igg con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cidp, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Para expedientes 20060251 / 20060252

Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de igg con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

Para expediente 20052622

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo i y ii. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Advertencias y precauciones de uso

Vía de administración

Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección "posología/forma de administración: velocidad de infusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-iga, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-iga para los que el tratamiento con

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos de igg sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

? No sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (? 15 ml/hora/sitio).

? Son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares , antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardiaco), estados de

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de meningitis aséptica (sma)

Casos de sma han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. Sma se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la sma deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de lcr, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de sma dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el vih, el vhb y el vhc, y para los virus no envueltos vha y el parvovirus b19.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis a o del parvovirus b19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Para expediente 20060251

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular. Advertencias y precauciones especiales de uso: en caso de administración accidental de hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Para expediente 20060252

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

En caso de administración accidental de hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección ?dosificación / forma de administración: velocidad de perfusión?. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5 Julio 2018. Basada en CCDS V4.0 – Update including completed PATH Extension study data in patients with CIDP

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en CIDP

La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana administrada en 1 o 2 sesiones durante 1 o 2 días consecutivos. La dosis subcutánea inicial puede ser una conversión 1:1 con respecto a la dosis IVIg previa (calculada como dosis semanal). La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Dado que la posología se determina por peso corporal y se ajusta de acuerdo con el resultado clínico de las condiciones mencionadas, el régimen de dosificación es el mismo en la población pediátrica y en adultos.

Hizentra se evaluó en 54 pacientes pediátricos con PID, de 2 a <12 años de edad y en 45 adolescentes de 12 a <18 años de edad. No se necesitaron requerimientos de dosis específicos para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 9 sujetos con PID de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 61 sujetos con CIDP de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en 2 estudios fase III en pacientes con CIDP (n = 197) con Hizentra (total N = 428).

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	RFA Término de preferencia de MedDRA	Categoría de frecuencia de RFA
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poca frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, enfermedad similar a la influenza, dolor	Frecuente
	Escalofríos (inclusive hipotermia)	Poco frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica

En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos con PID.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 5 Julio 2018. Basada en CCDS V4.0 – Update including completed PATH Extension study data in patients with CIDP**

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en CIDP

La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana administrada en 1 o 2 sesiones durante 1 o 2 días consecutivos. La dosis subcutánea inicial puede ser una conversión 1:1 con respecto a la dosis IVIg previa (calculada como dosis semanal). La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Dado que la posología se determina por peso corporal y se ajusta de acuerdo con el resultado clínico de las condiciones mencionadas, el régimen de dosificación es el mismo en la población pediátrica y en adultos.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hizentra se evaluó en 54 pacientes pediátricos con PID, de 2 a <12 años de edad y en 45 adolescentes de 12 a <18 años de edad. No se necesitaron requerimientos de dosis específicos para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 9 sujetos con PID de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 61 sujetos con CIDP de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en 2 estudios fase III en pacientes con CIDP (n = 197) con Hizentra (total N = 428).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	RFA Término de preferencia de MedDRA	Categoría de frecuencia de RFA
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poca frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Reacciones anafilácticas	Desconocida
	Cefalea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, enfermedad similar a la influenza, dolor	Frecuente
	Escalofríos (inclusive hipotermia)	Poco frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos con PID.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 PREMARIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 229367
Radicado : 20181155136
Fecha : 02/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada 100 g de crema contienen 62,5 mg de Estrógenos conjugados

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones:

- Tratamiento de la atrofia vaginal, vulvar o craurosis vulvar debidas a la menopausia.
- Tratamiento de dispareunia moderada a severa, un síntoma de la atrofia vulvar y vaginal, debido a menopausia.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (p. ej., cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema. Con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica.

Precauciones:

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica: Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Aplica solamente para Crema vaginal: Condones de látex: La crema vaginal de EC (Estrógenos conjugados) ha mostrado debilitar los condones de látex. Se debe tener en cuenta el potencial de la crema vaginal para debilitar y contribuir a la falla de los condones, diafragmas o cubiertas cervicales hechos de látex o caucho.

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluyendo candidiasis vaginal, cistitis como síndrome
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios fibroquísticos de las mamas, cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos Potenciación de crecimiento de meningioma benigno.
Trastornos del sistema inmune	Urticaria, angioedema, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del Sistema Endocrino	Pubertad precoz
Trastornos de metabolismo y la nutrición	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en mujeres con condiciones preexistentes de hipocalcemia).
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido, alteración del humor, irritabilidad, depresión y demencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, migraña, nerviosismo, accidente cerebrovascular/ apoplejía/ derrame; exacerbación de Corea
Trastornos de los ojos	Intolerancia a los lentes de contacto Trombosis retinal vascular
Trastornos Cardiacos	Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	Embolia pulmonar, trombosis venosa
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, distensión abdominal y dolor abdominal, pancreatitis. Colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad vesiculobiliar, ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, brote, eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Artralgia, calambres en las piernas

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Sistema reproductivo y trastornos de las mamas	Hemorragia por escape y manchado entre ciclos, dismenorrea/dolor pélvico, mastalgia, aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, reacciones locales en el sitio de aplicación o incomodidad vulvo-vaginal incluyendo sensación de ardor, irritación y prurito genital; secreción vaginal. Leucorrea, ginecomastia en hombres. Aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos. Hiperplasia endometrial
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema
Investigaciones	Cambios en el peso (aumento o disminución), aumento de los triglicéridos, aumento en la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil del hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas,

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse.

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Aplicación de 0,5 g dos veces a la semana por 3 semanas de aplicación continua y 1 semana de descanso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181155136
- Folleto de instrucciones de uso allegado mediante radicado No. 20181155136

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

Composición: Cada 100 g de crema contienen 62,5 mg de Estrógenos conjugados

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones:

- Tratamiento de la atrofia vaginal, vulvar o craurosis vulvar debidas a la menopausia.
- Tratamiento de dispareunia moderada a severa, un síntoma de la atrofia vulvar y vaginal, debido a menopausia.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (p. ej., cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema. Con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica.

Precauciones:

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica: Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Aplica solamente para Crema vaginal: Condones de látex: La crema vaginal de EC (Estrógenos conjugados) ha mostrado debilitar los condones de látex. Se debe tener en cuenta el potencial de la crema vaginal para debilitar y contribuir a la falla de los condones, diafragmas o cubiertas cervicales hechos de látex o caucho.

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluyendo candidiasis vaginal, cistitis como síndrome
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios fibroquísticos de las mamas, cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos. Potenciación de crecimiento de meningioma benigno.
Trastornos del sistema inmune	Urticaria, angioedema, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del Sistema Endocrino	Pubertad precoz
Trastornos de metabolismo y la nutrición	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en mujeres con condiciones preexistentes de hipocalcemia).
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido, alteración del humor, irritabilidad, depresión y demencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, migraña, nerviosismo, accidente cerebrovascular/ apoplejía/ derrame; exacerbación de Corea
Trastornos de los ojos	Intolerancia a los lentes de contacto Trombosis retinal vascular
Trastornos Cardiacos	Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	Embolia pulmonar, trombosis venosa
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, distensión abdominal y dolor abdominal, pancreatitis. Colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad vesiculobiliar, ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, brote, eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Artralgia, calambres en las piernas

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Sistema reproductivo y trastornos de las mamas	Hemorragia por escape y manchado entre ciclos, dismenorrea/dolor pélvico, mastalgia, aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, reacciones locales en el sitio de aplicación o incomodidad vulvo-vaginal incluyendo sensación de ardor, irritación y prurito genital; secreción vaginal. Leucorrea, ginecomastia en hombres. Aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos. Hiperplasia endometrial
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema
Investigaciones	Cambios en el peso (aumento o disminución), aumento de los triglicéridos, aumento en la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil de la hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse.

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Aplicación de 0,5 g dos veces a la semana por 3 semanas de aplicación continua y 1 semana de descanso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 9.1.7.0.N10

La Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181155136 y el folleto de instrucciones de uso allegado mediante radicado No. 20181155136.

Adicionalmente, revisando el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia, el buen conocimiento que existe para minimizar riesgos en producción, historial de uso, además de los enfoques de otras agencias regulatorias, la Sala aclara que los estrógenos conjugados serán considerados como medicamentos convencionales para asuntos de registro. Por tanto, deberán presentarse a evaluación farmacológica únicamente cuando se trate de una modificación de concentración, forma farmacéutica, indicación o posología.

3.6.2 CLAIRYG 50 mg/ml, solución para infusión

Expediente : 20054178
Radicado : 20181137864 / 20181257382 / 20191025001
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments Lille site

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de: Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria (PID) con anomalías en la producción de anticuerpos:

- Agammaglobulinemias congénitas e Hipogammaglobulinemia congénita,
- Inmunodeficiencia variable común,
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott Aldrich.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tras el fracaso de la profilaxis con antibióticos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no hayan respondido a la vacunación anti- neumocócica.

Hipogammaglobulinemia en pacientes con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH).

Infecciones recurrentes en niños infectados por VIH.

Terapia de inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de:

Trombocitopenia inmune primaria (púrpura trombocitopénica idiopática, PTI) en caso de alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía, para corregir el recuento plaquetario.

Síndrome de Guillain Barré

Enfermedad de Kawasaki.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homologas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Cada vez que Clairyg se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto deben registrarse para mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Algunos efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada se debe cumplir estrictamente. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca a lo largo de la infusión para detectar signos de intolerancia.

Algunos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- en caso de alta velocidad de infusión,

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- durante la primera administración de una inmunoglobulina humana normal, o en casos raros, cuando hay un cambio en el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando no ha habido tratamiento durante un tiempo prolongado.

Las posibles complicaciones a menudo se pueden evitar al garantizar que los pacientes:

- no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal al infundir primero el producto lentamente (≤ 1 ml / kg / h);
- son monitoreados de cerca durante la duración de la infusión. En particular, cuando reciben inmunoglobulinas humanas normales por primera vez, en el caso de un cambio de producto o cuando la última infusión se remonta mucho tiempo, estos pacientes deben ser seguidos durante la primera administración y durante una hora después del final de la infusión para detectar cualquier efecto adverso. Todos los demás pacientes deben ser controlados durante al menos 20 minutos después del final de la infusión.

En caso de efectos adversos, la velocidad de administración debe reducirse o detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos. En caso de shock, debe instituirse el tratamiento médico estándar de la condición de choque.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la infusión IVIg,
- monitoreo de la diuresis
- control de la creatinina sérica,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o medicamentos nefrotóxicos.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas reales son raras. Pueden aparecer en casos muy raros de deficiencia de IgA en pacientes que poseen anticuerpos anti-IgA.

La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA sin deficiencia de IgG.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una caída repentina de la presión sanguínea asociada con la anafilaxia, incluso en pacientes que han demostrado una buena tolerancia a la administración previa de inmunoglobulinas humanas normales.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos tromboembólicos

Clínicamente, se reconoce la existencia de un vínculo entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos eventos probablemente están relacionados con un aumento relativo en la viscosidad sanguínea debido a la alta ingesta de inmunoglobulinas en pacientes en riesgo. Se deben tomar precauciones al prescribir infusión de IGIV en pacientes obesos, en pacientes con factores de riesgo trombóticos preexistentes (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombóticos heredados o adquiridos, pacientes sometidos a períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que provocan un aumento de la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo trombótico, la IGIV se debe administrar a una dosis mínima y a una velocidad de infusión.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben terapia con IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad mayor de 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la interrupción de la IGIV.

Aunque estos casos de disfunción e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los IVIG que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como un estabilizador representó un número desproporcionado. En pacientes en riesgo, se debe considerar el uso de IGIV que no contenga estos excipientes. CLAIRYG no contiene sacarosa, maltosa o glucosa.

En pacientes con riesgo de falla renal aguda, la IGIV se debe administrar a la dosis más baja posible y a la velocidad de infusión.

En el caso de obesidad definida por un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de IGIV administrada en caso de inmunomodulación debe reducirse en un

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



20% o adaptarse al peso corporal magra calculado para evitar complicaciones renales agudas relacionadas con aumento en la presión oncótica y la viscosidad de la sangre.

Debido al contenido de manitol correspondiente a 32 mg / ml o 640 mg / kg para una dosis de 1 g / kg, CLAIRYG debe usarse con precaución en pacientes con terapia diurética y pacientes deshidratados.

Meningitis aséptica (MA)

Se han informado casos de meningitis aséptica en asociación con tratamientos con IgIV.

La interrupción de la IgIV permitió la remisión de la enfermedad de Alzheimer, sin secuelas, en pocos días.

Este síndrome generalmente ocurre entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IgIV.

Los resultados de la prueba de líquido cefalorraquídeo a menudo son positivos con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³ y se componen principalmente de células del linaje de granulocitos asociadas con hiperproteinorrea de hasta varios cientos de mg / dl. AD puede ocurrir más a menudo con altas dosis (2g / kg) de IVIG

Anemia hemolítica

La IgIV puede contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos por la unión in vivo a las células rojas de la sangre del paciente, pueden inducir una reacción positiva a la antiglobulina directa (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis debido a un aumento del secuestro de eritrocitos. Puede aparecer anemia hemolítica después de una hemólisis importante. La vigilancia de los signos y síntomas clínicos de la hemólisis se debe realizar en pacientes que reciben IGIV.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el aumento transitorio en la concentración de diversos anticuerpos administrados puede ser responsable de resultados falsos positivos en ensayos serológicos.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La transmisión pasiva de anticuerpos anti-eritrocitos como los anticuerpos anti-A, anti-B o anti-D puede interferir con algunas pruebas serológicas en los glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos por fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen el examen clínico de los donantes, la identificación de marcadores específicos de infección en cada donación y las mezclas de plasma. Y la implementación en el proceso de fabricación de pasos efectivos para la inactivación / eliminación viral.

Sin embargo, cuando se administran fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC, y contra virus sin envoltura VHA y parvovirus B19.

La experiencia clínica no informa la transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19 por inmunoglobulinas, los anticuerpos presentes probablemente contribuyan a la seguridad del producto.

Deporte

Se atrae la atención de los atletas, esta especialidad que contiene manitol puede inducir una reacción positiva durante los controles antidopaje.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas se aplican tanto a niños como a adultos.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raro: Linfopenia

Trastornos del sistema inmunitario:

Raro: Shock anafiláctico

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad (que puede dar lugar a trastornos generales (malestar, escalofríos, hipertermia), de la piel (exantema,

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritema, eczema, urticaria, prurito), respiratorio (broncoespasmo, dificultad respiratoria), y reacción en el lugar de inyección

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica, meningismo, trastornos meníngeos

Frecuente: Dolores de cabeza

Raro: Sensación vertiginosa

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa)

Poco Frecuente: hipertensión

Raro: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Tos, Dolor orofaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Poco Frecuente: Náusea, Vómitos

Raro: Dolor abdominal, Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuente: Erupción, Erupción eritematosa

Raro: prurito

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Pocos Frecuentes: Artralgia, Dolor en las extremidades

Raro: Dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Pocos Frecuentes: Fiebre, Escalofríos, Astenia, Dolor en el punto de infusión, Sentirse frío, Inflamación en el sitio de infusión

Común: Dolor (Falta de precisión en el sitio y el tipo de dolor; efecto presentado por un solo paciente durante 14 infusiones)

Raro: Malestar

Investigaciones

Raro: Aumento de la creatinina en sangre (leve aumento reversible y transitorio sin impacto clínico), Prueba positiva indirecta de Coombs

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de Immunoglobulina puede disminuir por un periodo de al menos 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como las de sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



virus vivos atenuados. En el caso de rubeola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID):

El tratamiento debe alcanzar un nivel de IgG residual (es decir, medido antes de la siguiente administración de IGIV) de al menos 5 a 6 g / l. La persistencia de las infecciones puede llevar a mantener un umbral residual de IgG de 8 o 10 g / l.

Se necesitan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para alcanzar el equilibrio. La dosis de carga recomendada es de 0.4 a 0.8 g / kg administrada como una dosis única seguida de una dosis de al menos 0.2 g / kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel residual de al menos 5 - 6 g / l se encuentra en el rango de 0.2 a 0.8 g / kg por mes. Cuando se alcanza el estado estable, el intervalo entre las administraciones varía entre 3 y 4 semanas. La aparición de infecciones puede requerir el uso temporal de infusiones más frecuentes.

Los niveles residuales de IgG deben medirse y analizarse a la luz de la incidencia de infecciones. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar niveles residuales más altos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica después del fracaso de la profilaxis antibiótica; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no han respondido a la vacunación neumocócica; Infecciones recurrentes en niños infectados con VIH:

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas para asegurar un nivel de IgG residual (es decir, antes de la próxima inyección de IgIV) al menos 5 a 6 g / l.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que tuvieron trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-SCH):

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles residuales deben mantenerse por encima de 5 g / l.

Trombocitopenia inmune primaria:

Hay dos regímenes alternativos:

- 0.8 a 1 g / kg el primer día, posiblemente renovado dentro de los tres días
- 0.4 g / kg diariamente durante 2 a 5 días.

Este tratamiento puede renovarse en caso de recaída.

Síndrome de Guillain-Barré:

0.4 g / kg por día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:

1.6 a 2.0 g / kg deben administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 2 g / kg como dosis única. Los pacientes deben seguir un tratamiento asociado con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PIDC)

La dosis inicial es de 2 g / kg administrada durante 2 a 5 días consecutivos y se repite cada 4 semanas.

El efecto terapéutico debe evaluarse después de cada tratamiento. Si no hay efecto terapéutico después de 3 ciclos, se debe interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento más allá de los 4 meses debe ser evaluada por los médicos según la respuesta del paciente y la respuesta a largo plazo.

La dosis y los intervalos de administración se deben adaptar caso por caso, de acuerdo con la evolución de la patología.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	- dosis de carga: 0.4 a 0.8 g / kg -dosis de	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	mantenimiento: 0,2 a 0,8 g / kg 0.2- 0.4 g/kg	g / l - cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Niños infectados con VIH	0.2 - 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4 g / l) en pacientes que tenían aloinjerto de células madre hematopoyéticas	0.2 a 0.4 g / kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual superior a 5 g / l.
Tratamiento inmunomodulador Trombocitopenia inmune primaria	0.8 a 1 g / kg o 0.4 g / kg / d	- el día 1, posiblemente repetido en 3 días - durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0.4 g / kg / día	- durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 a 2 g / kg o 2 g / kg	- en dosis divididas durante 2 a 5 días en combinación con ácido acetilsalicílico - en una dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas	2 g / kg	- cada 4 semanas en varias dosis repartidas en 2 a 5 días

Población pediátrica

La dosificación en niños y adolescentes (0 a 18 años) es idéntica a la de los adultos, la dosis para cada indicación se calcula de acuerdo con el peso corporal y se ajusta de acuerdo con el curso clínico de las patologías antes mencionadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012656 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión AR/17E128/01
- Información para prescribir versión AR/17E127/01

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

3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. COMBINACIÓN DE FLUOXETINA Y OLANZAPINA EN EMPAQUE SECUNDARIO

Radicado : 20191061799

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la pertinencia o no de la combinación de fluoxetina y olanzapina dentro de un mismo empaque secundario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es pertinente dado que los productos requieren manejo individualizado desde el punto de vista de los esquemas posológicos, los cuales deben tener un manejo flexible y gradual para cada paciente. Además, un sistema como el que se propone no permite racionalidad terapéutica.

3.7.2. ENOXALOW® 60 mg

Expediente : 20007988

Radicado : 2016024881 / 20181098702

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0,6 ml contiene 60mg de Enoxaparina sódica.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar. Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general. Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas. Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Enoxaparina sódica; endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular; alteraciones graves de la hemostasis; lesiones orgánicas que lleven al sangrado; trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de Enoxaparina ; úlcera gastroduodenal activa; accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipyridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones: Existencia de embolización sistémica.

Advertencias: La Enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular. Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de Enoxaparina sódica, en pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la Enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y conceptuar sobre los estudios de inmunogenicidad para el producto de la referencia, presentados mediante alcance No. 20181098702 del 18/05/2018, en cumplimiento a lo ordenado en la Resolución de la Evaluación farmacológica No. 2017032218 del 04 de agosto de 2017, que acogió el concepto emitido por actas No. 21 de 2015 numeral 3.11.3 y No 12 de 2017 numeral 3.1.3.16 que decían:

“Conceder el plazo propuesto por el interesado del producto de la referencia, mediante radicado No. 2017035902, donde el usuario manifiesta que estudio de inmunogenicidad será allegado en Diciembre de 2017, de conformidad con el concepto dado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 12 de 2017 numeral 3.1.3.16”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta a lo solicitado en Acta 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.16 para el producto de la referencia.

3.7.3. TERMINDOL SUSPENSIÓN 1%

Expediente : 20139014
Radicado : 2017189827

Composición: Nimesulida 1,00000 g

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información de seguridad allegada en folios 10 al 34 del radicado de la respuesta al Auto No. 20181255608 del 12/12/2018, con ocasión a la alerta de farmacovigilancia generada para la Nimesulida, y que se emita concepto final que permita conceder o no el registro sanitario nuevo solicitado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.7.4. MESULID® SUSPENSION

Expediente : 20010608
Radicado : 20181000201 / 20191036973

Composición:
Cada 100mL de suspensión contiene 1000mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.7.5. MESULID 100 MG GRANULADO

Expediente : 20031561
Radicado : 20181000202 / 20191036971

Composición:
Cada sobre por 2g contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Granulos

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.7.6. BEVACIZUMAB

Radicado : 20191073726
Fecha : 22/04/2019

El interesado solicita mediante consulta en términos del derecho de petición que el INVIMA genere un llamado a Revisión de Oficio para todos los productos con principio activo Bevacizumab, para que en sus textos quede claro y expreso el uso no permitido intravítreo y todos los eventos adversos inclusive la ceguera permanente, descrito en el texto de UNIFICACIONES del Acta No 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.13.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no considera pertinente el llamado a revisión de oficio, porque a la fecha los registros sanitarios vigentes ya contienen esta información y en Colombia ningún titular ha solicitado esta indicación para el principio activo en una presentación adecuada para uso intravítreo.

3.7.7. SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20191079957
Fecha : 30/04/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta No 02 de 2019 numeral 3.1.1.1, en el sentido de indicar en cuál de las excepciones previstas en el párrafo del artículo primero del Decreto 2085 de 2002 se

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fundamenta la negativa de protección de la información no divulgada para el producto de la referencia.

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

3.7.8. HEPARINA SÓDICA

Radicado : 20191077862
Fecha : 26/04/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la reclasificación de la Heparina sódica, en el sentido de reconocerla como un producto de síntesis química y no de origen biológico, como hasta ahora se ha considerado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que revisado el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia, historial de uso, además de los enfoques de otras agencias regulatorias, la Sala ratifica que los medicamentos que contengan heparina no fraccionadas seguirán siendo considerados como biológicos para asuntos de registro.

3.7.9. MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PARA PEDIATRÍA

Radicado : 20191077237 / 20191069679
Fecha : 26/04/2019 // 12/04/2019
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar frente al grupo etario correspondiente a las indicaciones de ciertos principios activos de uso oncológico, dado que en el registro no se establece la población o no se encuentra incluida la indicación.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por tanto, el interesado solicita verificar si en el registro sanitario de los medicamentos incluidos en el archivo adjunto se encuentran autorizados para utilizarlos en población pediátrica o si las indicaciones que mencionan hacen parte de las aprobadas en el registro sanitario.

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

3.7.10. GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18

Expediente : 19972109
Radicado : 20191027814

El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora establecer si para el producto Gardasil ® vacuna recombinante tetraivalente contra el VHP tipos 6. 11. 16 .18, es pertinente la exclusión de la siguiente información tanto en advertencias y precauciones como en Reacciones adversas, de la siguiente manera:

Como aparece en Versión 022015 actualmente aprobada:
V. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Síndrome de dolor regional complejo

Como deberá aparecer en Versión 022015 solicitada
V. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dentro de las precauciones y advertencias lo relacionado con síndrome regional complejo debe quedar únicamente así:

Si bien algunos pacientes posterior a recibir la vacuna han presentado Síndrome de dolor regional complejo, a la fecha no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.

3.7.11. FLUARIX TETRA

Expediente : 20081484

Radicado : 20181027369

Composición: Cada jeringa prellenada (1 dosis) por 0,5 ml contiene virus fraccionado inactivado monovalente: a h1/n1 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mcg, virus fraccionado inactivado monovalente b/equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: b/ equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Fluarix tetra es indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos a y b del virus de la gripe incluido en la vacuna.

Contraindicaciones:

Fluarix tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de fluarix tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre estudios clínicos ubicados en los folios 217-224, 259-488, 974-1346, los cuales soportan modificaciones realizadas al proceso de manufactura de principios activos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera los cambios de manufactura y estudios presentados, no afectan el balance efectividad y seguridad del producto de la referencia.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1. PALSEX

Expediente : 20065416

Radicado : 2017091017 / 20191045091

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.2.10, respecto a la posología correspondiente para la indicación aprobada.

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de los medicamentos que contengan como principio activo tadalafilo con una única presentación a la concentración de 20 mg, no diseñada para ser fraccionada, dado que esta única presentación no permite ajustarse a la posología en la indicación de disfunción eréctil.

3.8.2. CLOTTAFAC[®] 1.5 g/100mL POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20181182095
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:
Cada vial contiene 1.5g de Fibrinogeno Humano

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara no se aprueba modificación de contraindicaciones como se encuentran en el Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.4.1. y en su lugar se aprueba modificación de precauciones y advertencias para el producto de la referencia, como aparece a continuación :

Nuevas precauciones y advertencias

Cada vez que se administre Clottafact a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Se debe realizar un estrecho seguimiento de la coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clotfact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Reacciones alérgicas o anafilácticas

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

Nivel de sodio

Clotfact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Población pediátrica

Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Siendo las 16:00 del día 30 de Mayo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

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

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018