



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

18, 19, 20 y 21 DE MARZO DE 2019

1. TEMAS A TRATAR

- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- 3.8. ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

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
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes

Acta No. 04 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

Laura Angélica Pineda Velandia
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. JIVI 500 UI, 1000 UI, 2000 UI

Expediente : 20146404
Radicado : 20181117305 / 20181210016 /20181265383
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 2000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) ≥ 12 años de edad con hemofilia A severa (FVIII $< 1\%$). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Acta No. 04 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.
Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis) con Jivi.

Se deberá informar a los pacientes acerca de los posibles signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión y podrían progresar a reacciones anafilácticas. Se deberá instituir tratamiento sintomático y manejo para la hipersensibilidad según sea apropiado. De presentarse reacciones alérgicas o anafilácticas, la inyección/infusión deberá ser detenida inmediatamente. En caso de ocurrir anafilaxis se deberán observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad también podrían relacionarse con anticuerpos contra PEG.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el manejo de los individuos con hemofilia A. Tales inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales son cuantificadas en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo de Bethesda modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII —siendo más elevado dentro de los primeros 20 días de exposición— y con otros factores de tipo genético y ambiental. En raras ocasiones podrían desarrollarse inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor de coagulación VIII deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto al posible desarrollo de inhibidores por medio de observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respuesta inmunológica al polietilenglicol (PEG)

Se ha observado una respuesta inmunológica clínica asociada con anticuerpos contra PEG —la cual se ha manifestado en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco— en los primeros 4 días de exposición, principalmente en pacientes menores de 6 años de edad (en 10 de 44 pacientes). Un paciente de ≥ 6 años de edad (1 de 163) desarrolló una reacción de hipersensibilidad en el cuarto día de exposición, misma que estuvo asociada con un incremento de los anticuerpos IgM contra PEG

La respuesta inmunológica clínica antes descrita fue transitoria y se presentó en ausencia de inhibidores de factor VIII. Los pacientes pudieron reanudar sin demora su anterior terapia eficaz con factor VIII.

De haber sospecha clínica de pérdida del efecto del fármaco, se recomienda realizar pruebas para inhibidores de factor VIII y de la recuperación del factor VIII.

Un nivel bajo de factor VIII después de la infusión en ausencia de inhibidores de factor VIII detectables indica que es probable que la pérdida del efecto del fármaco se deba a anticuerpos contra PEG. Jivi deberá ser discontinuado y se deberá cambiar a los pacientes a un producto de factor VIII que haya demostrado ser eficaz previamente.

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con hemofilia A con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardiovasculares podrían presentar un riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares igual al de los pacientes sin hemofilia una vez que la coagulación haya sido normalizada por el tratamiento con factor VIII.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 221 pacientes (148 pacientes de ≥ 12 años de edad y 73 pacientes de < 12 años de edad) constituyó la población para análisis de seguridad de tres estudios fundamentales de Fase 1 y 3 (un estudio de Fase 1 y dos estudios de Fase 3, estos últimos PROTECT VIII [excluyendo a los pacientes que sólo fueron tratados para cirugía excepto si hubo desarrollo de inhibidores] y PROTECT Kids). La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los 148 pacientes de ≥ 12 años de edad fue de 713 días. El número total de días de exposición fue de 18,432 con una mediana de 131 (rango: 1 a 309) por sujeto. La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los pacientes pediátricos de < 12 años de edad fue de 237 días con un total de 3,219 días de exposición (mediana de 53 [rango: 1-68] por sujeto).

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente (frecuencia $\geq 5\%$) en los estudios clínicos en PTPs fueron cefalea, tos y pirexia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en las experiencias derivadas de los estudios clínicos para Jivi se presentan a continuación en la Tabla 3 ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias fueron evaluadas acorde a la siguiente convención: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes) infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy infrecuentes ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano estándar del diccionario MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Náuseas, Vómito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección*, Pirexia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema**, Sarpullido***	Prurito
Trastornos vasculares			Enrojecimiento facial

*Incluye prurito en el lugar de inyección, sarpullido en el lugar de inyección y prurito en el lugar de punción de vaso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inmunogenicidad fue evaluada durante los estudios clínicos con Jivi (incluyendo los pacientes tratados sólo para cirugía) en 158 adolescentes (de ≥ 12 años de edad) y adultos previamente tratados que presentaban diagnóstico de hemofilia A severa (FVIII $< 1\%$) y ≥ 150 días de exposición previos.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de factor VIII

No se presentaron casos de novo o confirmados de inhibidores de factor VIII. Se reportó un solo resultado positivo no confirmado de un título bajo de inhibidores de factor VIII (1.7 UB/mL) en un paciente adulto después de una cirugía.

Anticuerpos contra PEG

La inmunogenicidad contra PEG fue evaluada a través de ensayos de detección de anticuerpos contra PEG y de ensayos ELISA específicos para anticuerpos IgM contra PEG. Un paciente asmático (de 19 años de edad) presentó una reacción de hipersensibilidad clínica después de la infusión de Jivi en el día 4 de exposición. El sujeto reportó cefalea, dolor abdominal, dificultad respiratoria y enrojecimiento facial, todos los cuales se resolvieron después de administrarse tratamiento estándar para el asma. No fue necesaria una intervención médica adicional. El evento estuvo asociado con un incremento transitorio del título de anticuerpos IgM contra PEG, el cual fue negativo al ser evaluado nuevamente durante el seguimiento.

***Incluye sarpullido y sarpullido papular.

Interacciones:

No han sido reportadas interacciones de factor de coagulación VIII con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasis deben ser individualizadas acorde a las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, sitio y grado/severidad del sangrado y nivel de factor VIII deseado).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante para evaluar la eficacia del tratamiento. Podría ser necesario administrar más Jivi del estimado para poder obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra producir los niveles esperados de factor VIII o si el sangrado no es controlado después de la administración de la dosis calculada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor circulante o de anticuerpos contra PEG en el paciente.

Acta No. 04 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 vial de Jivi está etiquetado con la potencia de factor VIII expresada en UI. La potencia declarada en la etiqueta se basa en el ensayo cromogénico.

La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeada al tamaño del vial).

Tratamiento a demanda

La dosis requerida de Jivi es determinada usando la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x elevación deseada del factor VIII (en % de la normalidad o en UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada.

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y la severidad del episodio de sangrado.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos la actividad de factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de la normalidad o en UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en los episodios de sangrado.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Guía para el tratamiento a demanda y el control de los episodios de sangrado en adolescentes y adultos

Grado de la hemorragia o del evento hemorrágico	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia
Menor (por ejemplo, hemartrosis temprana, hemorragia muscular menor o sangrados orales)	20-40	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Moderado (por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos)	30-60	Repetir la infusión cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Mayor (por ejemplo, hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en los espacios retrofaringeo o retroperitoneal, sangrado en la vaina del músculo psoas-iliaco o hemorragia que ponga en peligro la vida o una extremidad)	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva el sangrado

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio) en la Tabla 2. Se deberá considerar mantener una actividad de factor VIII que caiga dentro de (o supere) el rango diana.

Tabla 2: Guía para el manejo perioperatorio (durante cirugía) en adolescentes y adultos

Tipo de cirugía	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (por ejemplo, extracción dental)	30-60 (antes y después de la operación)	Cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que haya sanado
Mayor (por ejemplo, cirugía intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo articular)	80-100 (antes y después de la operación)	Repetir dosis cada 12-24 horas	Hasta que la herida haya sanado adecuadamente y posteriormente por un mínimo de 7 días adicionales manteniendo una actividad de factor VIII de 30-60% (UI/dL)

Tratamiento profiláctico

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas las decisiones de tratamiento para identificar los regímenes de tratamiento profiláctico apropiados deberán ser guiadas por el criterio clínico con base en las características y la respuesta al tratamiento del paciente individual.

El régimen para profilaxis es el siguiente:

- 45-60 UI/kg cada 5 días.

Con base en las características clínicas de los pacientes, el régimen para profilaxis también puede ser uno de los siguientes:

- 60 UI/kg cada 7 días o
- 30-40 UI/kg dos veces por semana.

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. 2018010485 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181117305
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181117305

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 2000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) ≥ 12 años de edad con hemofilia A severa (FVIII $< 1\%$). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.**

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis) con Jivi.

Se deberá informar a los pacientes acerca de los posibles signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión y podrían progresar a reacciones anafilácticas. Se deberá instituir tratamiento sintomático y manejo para la hipersensibilidad según sea apropiado. De presentarse reacciones alérgicas o anafilácticas, la inyección/infusión deberá ser detenida inmediatamente. En caso de ocurrir anafilaxis se deberán observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad también podrían relacionarse con anticuerpos contra PEG.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el manejo de los individuos con hemofilia A. Tales inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales son cuantificadas en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo de Bethesda modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII —siendo más elevado dentro de los primeros 20 días de exposición— y con otros factores de tipo genético y ambiental. En raras ocasiones podrían desarrollarse inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor de coagulación VIII deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto al

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible desarrollo de inhibidores por medio de observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Respuesta inmunológica al polietilenglicol (PEG)

Se ha observado una respuesta inmunológica clínica asociada con anticuerpos contra PEG —la cual se ha manifestado en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco— en los primeros 4 días de exposición, principalmente en pacientes menores de 6 años de edad (en 10 de 44 pacientes). Un paciente de ≥ 6 años de edad (1 de 163) desarrolló una reacción de hipersensibilidad en el cuarto día de exposición, misma que estuvo asociada con un incremento de los anticuerpos IgM contra PEG

La respuesta inmunológica clínica antes descrita fue transitoria y se presentó en ausencia de inhibidores de factor VIII. Los pacientes pudieron reanudar sin demora su anterior terapia eficaz con factor VIII.

De haber sospecha clínica de pérdida del efecto del fármaco, se recomienda realizar pruebas para inhibidores de factor VIII y de la recuperación del factor VIII.

Un nivel bajo de factor VIII después de la infusión en ausencia de inhibidores de factor VIII detectables indica que es probable que la pérdida del efecto del fármaco se deba a anticuerpos contra PEG. Jivi deberá ser discontinuado y se deberá cambiar a los pacientes a un producto de factor VIII que haya demostrado ser eficaz previamente.

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con hemofilia A con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardiovasculares podrían presentar un riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares igual al de los pacientes sin hemofilia una vez que la coagulación haya sido normalizada por el tratamiento con factor VIII.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 221 pacientes (148 pacientes de ≥ 12 años de edad y 73 pacientes de < 12 años de edad) constituyó la población para análisis de seguridad de tres estudios fundamentales de Fase 1 y 3 (un estudio de Fase 1 y dos estudios de Fase 3, estos últimos PROTECT VIII [excluyendo a los pacientes que sólo fueron tratados para cirugía excepto si hubo desarrollo de inhibidores] y PROTECT Kids). La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los 148 pacientes de ≥ 12 años de edad fue de 713 días. El número total de días de

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición fue de 18,432 con una mediana de 131 (rango: 1 a 309) por sujeto. La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los pacientes pediátricos de <12 años de edad fue de 237 días con un total de 3,219 días de exposición (mediana de 53 [rango: 1-68] por sujeto).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente (frecuencia $\geq 5\%$) en los estudios clínicos en PTPs fueron cefalea, tos y pirexia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en las experiencias derivadas de los estudios clínicos para Jivi se presentan a continuación en la Tabla 3 ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias fueron evaluadas acorde a la siguiente convención: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes) infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy infrecuentes ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano estándar del diccionario MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Náuseas, Vómito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección*, Pirexia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema**, Sarpullido***	Prurito
Trastornos vasculares			Enrojecimiento facial

*Incluye prurito en el lugar de inyección, sarpullido en el lugar de inyección y prurito en el lugar de punción de vaso.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inmunogenicidad fue evaluada durante los estudios clínicos con Jivi (incluyendo los pacientes tratados sólo para cirugía) en 158 adolescentes (de ≥ 12 años de edad) y adultos previamente tratados que presentaban diagnóstico de hemofilia A severa (FVIII $< 1\%$) y ≥ 150 días de exposición previos.

Inhibidores de factor VIII

No se presentaron casos de novo o confirmados de inhibidores de factor VIII. Se reportó un solo resultado positivo no confirmado de un título bajo de inhibidores de factor VIII (1.7 UB/mL) en un paciente adulto después de una cirugía.

Anticuerpos contra PEG

La inmunogenicidad contra PEG fue evaluada a través de ensayos de detección de anticuerpos contra PEG y de ensayos ELISA específicos para anticuerpos IgM contra PEG. Un paciente asmático (de 19 años de edad) presentó una reacción de hipersensibilidad clínica después de la infusión de Jivi en el día 4 de exposición. El sujeto reportó cefalea, dolor abdominal, dificultad respiratoria y enrojecimiento facial, todos los cuales se resolvieron después de administrarse tratamiento estándar para el asma. No fue necesaria una intervención médica adicional. El evento estuvo asociado con un incremento transitorio del título de anticuerpos IgM contra PEG, el cual fue negativo al ser evaluado nuevamente durante el seguimiento.

***Incluye sarpullido y sarpullido papular.

Interacciones:

No han sido reportadas interacciones de factor de coagulación VIII con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasis deben ser individualizadas acorde a las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, sitio y grado/severidad del sangrado y nivel de factor VIII deseado).

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante para evaluar la eficacia del tratamiento. Podría ser necesario administrar más Jivi del estimado para poder obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra producir los niveles esperados de factor VIII o si el sangrado no es controlado después de la administración de la dosis calculada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor circulante o de anticuerpos contra PEG en el paciente.

Cada vial de Jivi está etiquetado con la potencia de factor VIII expresada en UI. La potencia declarada en la etiqueta se basa en el ensayo cromogénico.

La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeada al tamaño del vial).

Tratamiento a demanda

La dosis requerida de Jivi es determinada usando la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x elevación deseada del factor VIII (en % de la normalidad o en UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada.

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y la severidad del episodio de sangrado.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos la actividad de factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de la normalidad o en UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en los episodios de sangrado.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Guía para el tratamiento a demanda y el control de los episodios de sangrado en adolescentes y adultos

Grado de la hemorragia o del evento hemorrágico	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia
Menor (por ejemplo, hemartrosis temprana, hemorragia muscular menor o sangrados orales)	20-40	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Moderado (por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos)	30-60	Repetir la infusión cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Mayor (por ejemplo, hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en los espacios retrofaringeo o retroperitoneal, sangrado en la vaina del músculo psoas-iliaco o hemorragia que ponga en peligro la vida o una extremidad)	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva el sangrado

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio) en la Tabla 2. Se deberá considerar mantener una actividad de factor VIII que caiga dentro de (o supere) el rango diana.

Tabla 2: Guía para el manejo perioperatorio (durante cirugía) en adolescentes y adultos

Tipo de cirugía	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (por ejemplo, extracción dental)	30-60 (antes y después de la operación)	Cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que haya sanado
Mayor (por ejemplo, cirugía intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo articular)	80-100 (antes y después de la operación)	Repetir dosis cada 12-24 horas	Hasta que la herida haya sanado adecuadamente y posteriormente por un mínimo de 7 días adicionales manteniendo una actividad de factor VIII de 30-60% (UI/dL)

Tratamiento profiláctico

Todas las decisiones de tratamiento para identificar los regímenes de tratamiento profiláctico apropiados deberán ser guiadas por el criterio clínico

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con base en las características y la respuesta al tratamiento del paciente individual.

El régimen para profilaxis es el siguiente:

- 45-60 UI/kg cada 5 días.

Con base en las características clínicas de los pacientes, el régimen para profilaxis también puede ser uno de los siguientes:

- 60 UI/kg cada 7 días o
- 30-40 UI/kg dos veces por semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, dado que el interesado no allegó inserto e información para prescribir, debe allegarlos en la solicitud de registro sanitario ajustándolos al presente concepto.

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

**3.2.2. BEVAX® 100mg /4mL
BEVAX® 400 mg/16 mL**

Expediente : 20129484

Radicado : 2017090237 / 2017105854 / 2017123712 / 20181130706 /
20181269750

Fecha : 28/12/2018

Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Cáncer colo-rectal metastásico CCM:

Bevax® está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado:

En combinación con quimioterapia basada en platino, Bevax® está indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con (CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de 1° línea en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2A (INF).

Glioblastoma:

Bevax® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Cáncer de ovario epitelial:

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o bien paclitaxel y topotecan.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación;
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevax® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes en Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con Bevacizumab.

Se debe evitar el uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el Bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el Bevacizumab.

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de Bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con Bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible

Uso intravítreo: Alteraciones oculares. Tras el uso de la preparación de la solución para uso no aprobado intravítreo se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de Bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmítis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis) ,

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo no aprobado

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- **Perforaciones gastrointestinales:** en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el anti-VEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa. En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de Bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior: 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fístulas no-GI: El tratamiento con Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de Bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con Bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proteinuria:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamente significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2g/ 24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con Bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con Bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + Bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab con R-CHOP sin Bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con Bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con Bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- En reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- Estudios de seguridad a partir de la comercialización.
- La notificación espontánea,

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Absceso^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante^a

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a, b,d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a,b}, Tromboembolismo venoso^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) ^{b, d}, Hemorragia^{b,d}, Trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar^a, Perforación del tabique nasal^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal^{b,d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{a,b} Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular ^{a,b}.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b, d}

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales^{a,b}

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización

b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)

c- Basado en subestudio

d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.

e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{a,b}, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c}, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a,b}, taquicardia supraventricular.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^{a,b}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{a,b}, hemorragia^{a,b}, tromboembolismo (venoso)^{a,b}, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal^{b,c}.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/hemoptisis^{a,b}, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^c, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales^{c,d}, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal^{a,b}, úlcera gastrointestinal^c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^{a,b}, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula^{a,b}, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular^{b,c}.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara)

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Interacciones: Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco Bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de Bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con Bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con Bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la supervivencia global

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender de cómo está respondiendo el paciente al tratamiento Bevacizumab® es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevac® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevac recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevac® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevac® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con BEVAX® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevac® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevac®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico: Bevac® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018027985 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.5 con el fin de:

1. que se tenga en cuenta toda la información presentada antes de la notificación de la resolución No. 2018027985 del 5 de julio de 2018.
2. que se revoque la resolución No. 2018027985 del 5 de julio de 2018, y en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica del medicamento Bevac® presentada a través del radicado No. 2017090237 del 28 de junio de 2016 teniendo en cuenta los argumentos mencionados por el interesado en documentación enviada, y que se resumen a continuación:
 - Durante el estudio del proceso no se evaluó en su totalidad la información sometida en los dos últimos alcances al radicado y en la respuesta de auto.
 - Luego de emitido el concepto del Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.2.1 no se dio la oportunidad para aclarar que toda la información requerida se encontraba en la respuesta de auto, lo que causó la emisión de la resolución forma prematura sin considerar toda la información radicada.
 - Sumado a lo anterior, luego del concepto emitido en Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.2.1, y del Auto No. 201801173 del 2 de Febrero de 2018, se informó en a través

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.5 de la SEMNNIMB QUE LA Sala recomendaba negar la Evaluación farmacológica del producto, dicha negación se basó en cuestionamientos diferente a lo solicitado en el requerimiento oficial (Auto 201801173 del 2 de Febrero de 2018) como se indicó en las consideraciones de carácter técnico.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.5., ya que si bien el interesado justifica el tamaño de muestra para los desenlaces primarios farmacocinéticos no explica como éste número de pacientes es suficiente para demostrar similaridad en los parámetros de seguridad y eficacia.

La Sala considera debe iniciarse el trámite bajo el decreto 1782 de 2014.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. TETRAXIM®

Expediente : 19933276
Radicado : 20181260800
Fecha : 18/12/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida

Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a:

- Los activos de Tetraxim
- A cualquiera de los excipientes
- Glutaraldehido, neomicina, estreptomina, o polimixina B (utilizado durante el proceso de fabricación y que puede estar presente como trazas)
- A una vacuna pertussica (celulosa acelular o completa)

Reacción potencialmente mortal después de la administración previa de la misma vacuna o una vacuna que contenga las mismas sustancias.

La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.

Encefalopatía evolutiva.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina (vacunas de tos ferina de células completas o acelulares).

Precauciones y advertencias:

La inmunogenicidad de Tetraxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, sí está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillan-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular. Asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo

No inyectar por vía intradérmica

Al igual que con todas las vacunas inyectables, Tetraxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Llanto persistente e inconsolable ≥ 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación. En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacuna anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

a) Resumen del perfil de tolerancia

En los estudios clínicos en niños que recibieron Tetraxim en primovacuna, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones más frecuentes informadas son las

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, pérdida de apetito e irritabilidad.

Estos signos y síntomas aparecen normalmente durante las 48 horas siguientes a la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar con la vacuna de refuerzo respecto a la frecuencia observada en la primovacuna.

El perfil de tolerancia de Tetraxim no varía significativamente según el grupo de edad. Sin embargo, algunas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas a los niños de 2 o más años.

b) Resumen estructurado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10\ 000$

Frecuencia indeterminada. No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Tetraxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones anafilácticas



Trastornos del metabolismo y nutrición

Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño

Reacciones poco frecuentes

- Llanto inconsolable y prolongado

Trastornos del sistema nervioso

Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia
- Dolor de cabeza

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre
- Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Reacciones muy frecuentes

- Vómitos

Reacciones frecuentes

- Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema y urticana.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Reacciones muy frecuentes

- Mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección
- Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Malestar.

Reacciones frecuentes

- Induración en el lugar de la inyección.

Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema ≥ 5 cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$.

Reacciones raras

- Fiebre $> 40^{\circ}\text{C}$

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como entema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y la 5ª dosis.

- Se han informado episodios de hipotonia-hiporreactividad tras la administración de vacunas que contenían la valencia pertúsica.

- Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave. Estas reacciones pueden observarse si Tetraxim se administra de forma simultánea con la vacuna contra *Haemophilus*

- *Influenzae* tipo b conjugada.

- Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Tetraxim sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de Tetraxim) -

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Interacciones:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b conjugada (Act-HIB).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

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. 04 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181260800
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181260800
- Resumen de características del producto mediante radicado No. 20181260800

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.2. FLUQUADRI® VACUNA ANTIINFLUENZA 0,5 ML

Expediente : 20071968
Radicado : 20181267378
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 15 µg de virus análogo a A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1), 15 µg de virus análogo a A/SINGAPURE/INFIMH-16-0019/2016 NIB-104 (H3N2), 15 µg de virus análogo a B/PHUKET/3073/2013 y 15 µg de virus análogo a B/BRISBANE/60/2008.

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

Acta No. 04 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

FluQuadri® es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con FluQuadri puede no proteger a todos los receptores.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Adultos

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más.

En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (23,7%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Adultos mayores

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la



exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181267378
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267378
- Resumen de características del producto mediante radicado No. 20181267378

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.3. PNEUMOVAX® 23 (VACUNA PNEUMOCOCO POLIVALENTE)

Expediente : 19983100
Radicado : 20181023317 / 20181269359
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial con dosis de 0.5 mL contiene 25 mcg de polisacáridos capsulares de 23 tipos de Streptococcus Pneumoniae: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. (Nomenclatura danesa).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Pneumovax®23 está indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna.

Se recomienda la vacunación con Pneumovax®23 para los siguientes individuos seleccionados:

Personas inmunocompetentes

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- personas ≥ 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica (incluidas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- personas ≥ 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o pérdidas de líquido cefalorraquídeo.
- personas ≥ 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- personas ≥ 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales (se incluye a los nativos de Alaska y a ciertas poblaciones de indios americanos)."

Personas inmunocomprometidas

personas ≥ 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, malignidades generalizadas, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquéllas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Si se produjera una reacción anafiláctica aguda motivada por cualquiera de los componentes de la vacuna, se debe tener a disposición en forma inmediata una inyección de epinefrina (1:1000).

Precauciones y advertencias:

Generales

Si la vacuna se utiliza en personas que reciben terapia inmunosupresora puede ocurrir que no se obtenga la respuesta de anticuerpos séricos esperada, y se puede producir un potencial deterioro de las respuestas inmunes futuras a los antígenos contra pneumococo.

La administración intradérmica puede provocar reacciones locales severas.

Se debe actuar con la debida precaución y atención cuando se administre Pneumovax®23 a personas con la función cardiovascular y/o pulmonar severamente comprometida, en quienes una reacción sistémica podría significar un riesgo importante.

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección activa es motivo suficiente para aplazar el uso de Pneumovax® 23, salvo cuando, en opinión del médico, suspender el agente implique un riesgo aún mayor.

En pacientes que requieran una profilaxis con penicilina (o con cualquier antibiótico) contra una infección por pneumococo, se debe continuar con dicha profilaxis luego de la vacunación con Pneumovax® 23.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Pneumovax®23 puede no resultar en protección completa en todos los sujetos.

Embarazo

Se desconoce si Pneumovax®23 puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Pneumovax®23 debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si resulta claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si esta vacuna es excretada o no en la leche materna humana. Se debe actuar con precaución al administrar Pneumovax®23 a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

Pneumovax®23 no se recomienda para uso en niños menores de 2 años de edad. La seguridad y efectividad en los niños menores de dos años no ha sido establecida. Los niños en este grupo de edad responden en forma deficiente a los tipos capsulares contenidos en esta vacuna.

Adultos mayores

Personas de 65 años de edad o mayores, fueron reclutados en diferentes estudios clínicos de Pneumovax®23 antes y después del otorgamiento de licencias. En el estudio más grande, la seguridad de Pneumovax®23 en adultos de 65 años o mayores (n=629) fue comparada a la seguridad de Pneumovax®23 en adultos entre los 50 y 64 años (n=379). Los pacientes del estudio fueron ambulatorios y tenían prevalencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad. Los datos clínicos no sugieren un incremento en la cantidad o severidad de los efectos adversos, dentro de pacientes mayores de 65 años comparados con aquellos entre 50 – 64 años. Sin embargo como estos pacientes no pueden tolerar intervenciones médicas de la

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



misma forma que pacientes más jóvenes, una frecuencia más alta y/o una mayor severidad de las reacciones en algunos individuos mayores no puede ser tratada. Reportes post-comercialización, han sido recibidos, en los cuales ciertos adultos mayores frágiles, con condiciones co-mórbidas múltiples habían experimentado efectos adversos severos y complicaciones clínicas después de la vacunación.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización con Pneumovax®23 se han informado las siguientes experiencias adversas: Reacciones en el sitio de inyección, consistiendo en dolor, inflamación, eritema, calor, hinchazón, rigidez local, disminución en la movilidad de la extremidad y edema periférico en la extremidad inyectada. En raras oportunidades se informaron reacciones del tipo celulitis. Dichas reacciones del tipo celulitis reportadas en la postcomercialización aparecen en un tiempo de inicio corto desde la administración de la vacuna. Las reacciones locales pueden estar acompañadas por signos y síntomas sistémicos que incluyen fiebre, leucocitosis y un incremento en valores de laboratorio de la proteína sérica c-reactiva.

Las experiencias adversas más comunes reportadas en ensayos clínicos fueron fiebre ($\leq 38.8^{\circ}\text{C}/102^{\circ}\text{F}$), reacciones en el sitio de inyección que incluían inflamación, eritema, calor, hinchazón y rigidez local.

En un ensayo clínico, una tasa incrementada de reacciones locales autolimitadas han sido observadas con la revacunación a los 3-5 años seguidos de la vacunación primaria. Fue reportado que de todas las experiencias adversas en el sitio de inyección la tasa en sujetos ≥ 65 años de edad fue mayor en la siguiente revacunación (79.3%) que en la vacunación primaria (52.9%). Las tasa de todas las experiencias adversas reportadas para el sitio de la inyección para las revacunaciones y vacunaciones primarias las cuales fueron de 50 a 64 años de edad fueron similares (79.6% y 72.8% respectivamente). En ambos grupos de edad, la revacunación mostró un incremento en la tasa de criterios de valoración compuestos (cualquiera de los siguientes: dolor moderado, dolor severo, y/o rigidez prolongada en el sitio de inyección), comparado con las vacunaciones primarias. Entre los sujetos ≥ 65 años de edad el criterio de valoración compuesto fue de 30.6% y 10.4% de revacunación y vacunación primaria, respectivamente, mientras que en los sujetos de 50-64 años de edad, el criterio de valoración compuesto reportado fue de 35.5% y 18.9% respectivamente. Las reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron durante los 3 días de periodo de monitoreo y típicamente resueltos al quinto día. La tasa sobre

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



todas las experiencias adversas fue similar entre ambas vacunaciones, la primaria y la revacunación, de acuerdo a la edad. Las experiencias adversas sistémicas más comunes fueron: astenia / fatiga, mialgia y dolor de cabeza. De acuerdo a lo observado hubo un pequeño incremento ($\leq 13\%$) en el uso de analgésicos post-vacunación, el cual retornaba a su estado base para el día 5.

Otras experiencias adversas informadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización incluyeron:

Sistémicas

Celulitis

Astenia

Fiebre

Malestar

Escalofrío

Sistema digestivo

Náuseas

Vómitos

Sistema Hematológico/ Linfático

Linfadenitis

Linfadenopatía

Trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática estabilizada

Anemia hemolítica en pacientes que habían presentado otros trastornos hematológicos

Leucocitosis

Hipersensibilidad

Reacciones anafilácticas

Enfermedad del suero

Edema angioneurótico

Sistema musculoesquelético

Artralgia

Artritis

Mialgia

Sistema nervioso

Cefalea

Parestesia

Radiculoneuropatía

Síndrome de Guillain-Barré

Convulsión febril

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Piel
Comezón
Urticaria
Eritema multiforme

Interacciones:

Utilización con otras vacunas

Se recomienda administrar la vacuna contra pneumococo al mismo tiempo que la vacuna de la influenza (por medio de una inyección separada en el otro brazo) sin que se incrementen los efectos colaterales ni disminuya la respuesta de anticuerpos a cualquiera de las vacunas†. En contraposición con la vacuna contra pneumococo, la aplicación de la vacuna de la influenza se recomienda en forma anual para las poblaciones correspondientes.

Pneumovax®23 y ZOSTAVAX® no deben ser administrados al mismo tiempo puesto que el uso concomitante en un estudio clínico resultó en una reducción de la inmunogenicidad de ZOSTAVAX®. En este estudio clínico, la inmunogenicidad del Pneumovax®23 no se vio afectada por la administración de ZOSTAVAX®. Se debe considerar la administración de las dos vacunas separadas por al menos cuatro semanas.

Vía de administración: Subcutánea o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Para el producto en presentación en vial

Siempre que el envase y la solución lo permitan, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionadas en forma visual antes de la administración en busca de partículas y decoloración. Pneumovax®23 es una solución clara e incolora.

Retire 0,5 mL del frasco ampolla utilizando una aguja y una jeringa estériles, libres de conservantes, antisépticos y detergentes.

Administre una sola dosis de 0,5 mL de Pneumovax®23 en forma subcutánea o intramuscular (preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo medio lateral) con la debida precaución para evitar su administración intravascular.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estériles diferentes para cada paciente individual, a fin de evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Acta No. 04 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

Conserve los frascos ampolla sin abrir o abiertos a una temperatura de 2-8°C. La vacuna se utiliza directamente tal como se la provee. No es necesario realizar ninguna dilución o reconstitución. Contiene fenol al 0,25% como preservante. Todas las vacunas deben ser descartadas luego de la fecha de vencimiento.

Para el producto en presentación en jeringa pre-llenada
La jeringa pre-llenada es para un solo uso. Inyecte todo el contenido de la jeringa.

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. 2018013105 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181023317
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181023317

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial con dosis de 0.5 mL contiene 25 mcg de polisacáridos capsulares de 23 tipos de *Streptococcus Pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 04 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





Pneumovax®23 está indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna. Se recomienda la vacunación con **Pneumovax®23** para los siguientes individuos seleccionados:

Personas inmunocompetentes

- vacunación de rutina para personas de 65 años de edad o mayores.
- personas ≥ 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica (incluidas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- personas ≥ 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o pérdidas de líquido cefalorraquídeo.
- personas ≥ 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- personas ≥ 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales (se incluye a los nativos de Alaska y a ciertas poblaciones de indios americanos)."

Personas inmunocomprometidas

personas ≥ 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, malignidades generalizadas, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquéllas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Si se produjera una reacción anafiláctica aguda motivada por cualquiera de los componentes de la vacuna, se debe tener a disposición en forma inmediata una inyección de epinefrina (1:1000).

Precauciones y advertencias:

Generales

Si la vacuna se utiliza en personas que reciben terapia inmunosupresora puede ocurrir que no se obtenga la respuesta de anticuerpos séricos esperada, y se

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede producir un potencial deterioro de las respuestas inmunes futuras a los antígenos contra pneumococo.

La administración intradérmica puede provocar reacciones locales severas. Se debe actuar con la debida precaución y atención cuando se administre Pneumovax®23 a personas con la función cardiovascular y/o pulmonar severamente comprometida, en quienes una reacción sistémica podría significar un riesgo importante.

Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección activa es motivo suficiente para aplazar el uso de Pneumovax® 23, salvo cuando, en opinión del médico, suspender el agente implique un riesgo aún mayor.

En pacientes que requieran una profilaxis con penicilina (o con cualquier antibiótico) contra una infección por pneumococo, se debe continuar con dicha profilaxis luego de la vacunación con Pneumovax® 23.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Pneumovax®23 puede no resultar en protección completa en todos los sujetos.

Embarazo

Se desconoce si Pneumovax®23 puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Pneumovax®23 debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si resulta claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si esta vacuna es excretada o no en la leche materna humana. Se debe actuar con precaución al administrar Pneumovax®23 a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

Pneumovax®23 no se recomienda para uso en niños menores de 2 años de edad. La seguridad y efectividad en los niños menores de dos años no ha sido establecida. Los niños en este grupo de edad responden en forma deficiente a los tipos capsulares contenidos en esta vacuna.

Adultos mayores

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Personas de 65 años de edad o mayores, fueron reclutados en diferentes estudios clínicos de Pneumovax®23 antes y después del otorgamiento de licencias. En el estudio más grande, la seguridad de Pneumovax®23 en adultos de 65 años o mayores (n=629) fue comparada a la seguridad de Pneumovax®23 en adultos entre los 50 y 64 años (n=379). Los pacientes del estudio fueron ambulatorios y tenían prevalescencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad. Los datos clínicos no sugieren un incremento en la cantidad o severidad de los efectos adversos, dentro de pacientes mayores de 65 años comparados con aquellos entre 50 – 64 años. Sin embargo como estos pacientes no pueden tolerar intervenciones médicas de la misma forma que pacientes más jóvenes, una frecuencia más alta y/o una mayor severidad de las reacciones en algunos individuos mayores no puede ser tratada. Reportes post-comercialización, han sido recibidos, en los cuales ciertos adultos mayores frágiles, con condiciones co-mórbidas múltiples habían experimentado efectos adversos severos y complicaciones clínicas después de la vacunación.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización con Pneumovax®23 se han informado las siguientes experiencias adversas: Reacciones en el sitio de inyección, consistiendo en dolor, inflamación, eritema, calor, hinchazón, rigidez local, disminución en la movilidad de la extremidad y edema periférico en la extremidad inyectada. En raras oportunidades se informaron reacciones del tipo celulitis. Dichas reacciones del tipo celulitis reportadas en la postcomercialización aparecen en un tiempo de inicio corto desde la administración de la vacuna. Las reacciones locales pueden estar acompañadas por signos y síntomas sistémicos que incluyen fiebre, leucocitosis y un incremento en valores de laboratorio de la proteína sérica c-reactiva.

Las experiencias adversas más comunes reportadas en ensayos clínicos fueron fiebre ($\leq 38.8^{\circ}\text{C}/102^{\circ}\text{F}$), reacciones en el sitio de inyección que incluían inflamación, eritema, calor, hinchazón y rigidez local.

En un ensayo clínico, una tasa incrementada de reacciones locales autolimitadas han sido observadas con la revacunación a los 3-5 años seguidos de la vacunación primaria. Fue reportado que de todas las experiencias adversas en el sitio de inyección la tasa en sujetos ≥ 65 años de edad fue mayor en la siguiente revacunación (79.3%) que en la vacunación primaria (52.9%). Las

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tasa de todas las experiencias adversas reportadas para el sitio de la inyección para las revacunaciones y vacunaciones primarias las cuales fueron de 50 a 64 años de edad fueron similares (79.6% y 72.8% respectivamente). En ambos grupos de edad, la revacunación mostró un incremento en la tasa de criterios de valoración compuestos (cualquiera de los siguientes: dolor moderado, dolor severo, y/o rigidez prolongada en el sitio de inyección), comparado con las vacunaciones primarias. Entre los sujetos ≥ 65 años de edad el criterio de valoración compuesto fue de 30.6% y 10.4% de revacunación y vacunación primaria, respectivamente, mientras que en los sujetos de 50-64 años de edad, el criterio de valoración compuesto reportado fue de 35.5% y 18.9% respectivamente. Las reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron durante los 3 días de periodo de monitoreo y típicamente resueltos al quinto día. La tasa sobre todas las experiencias adversas fue similar entre ambas vacunaciones, la primaria y la revacunación, de acuerdo a la edad. Las experiencias adversas sistémicas más comunes fueron: astenia / fatiga, mialgia y dolor de cabeza. De acuerdo a lo observado hubo un pequeño incremento ($\leq 13\%$) en el uso de analgésicos post-vacunación, el cual retornaba a su estado base para el día 5.

Otras experiencias adversas informadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización incluyeron:

Sistémicas

Celulitis

Astenia

Fiebre

Malestar

Escalofrío

Sistema digestivo

Náuseas

Vómitos

Sistema Hematológico/ Linfático

Linfadenitis

Linfadenopatía

Trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática estabilizada

Anemia hemolítica en pacientes que habían presentado otros trastornos hematológicos

Leucocitosis

Hipersensibilidad

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones anafilácticas
Enfermedad del suero
Edema angioneurótico
Sistema musculoesquelético
Artralgia
Artritis
Mialgia
Sistema nervioso
Cefalea
Parestesia
Radiculoneuropatía
Síndrome de Guillain-Barré
Convulsión febril
Piel
Comezón
Urticaria
Eritema multiforme

Interacciones:

Utilización con otras vacunas

Se recomienda administrar la vacuna contra pneumococo al mismo tiempo que la vacuna de la influenza (por medio de una inyección separada en el otro brazo) sin que se incrementen los efectos colaterales ni disminuya la respuesta de anticuerpos a cualquiera de las vacunas†. En contraposición con la vacuna contra pneumococo, la aplicación de la vacuna de la influenza se recomienda en forma anual para las poblaciones correspondientes.

Pneumovax®23 y ZOSTAVAX® no deben ser administrados al mismo tiempo puesto que el uso concomitante en un estudio clínico resultó en una reducción de la inmunogenicidad de ZOSTAVAX®. En este estudio clínico, la inmunogenicidad del Pneumovax®23 no se vio afectada por la administración de ZOSTAVAX®. Se debe considerar la administración de las dos vacunas separadas por al menos cuatro semanas.

Vía de administración: Subcutánea o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el producto en presentación en vial

Siempre que el envase y la solución lo permitan, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionadas en forma visual antes de la administración en busca de partículas y decoloración. Pneumovax®23 es una solución clara e incolora. Retire 0,5 mL del frasco ampolla utilizando una aguja y una jeringa estériles, libres de conservantes, antisépticos y detergentes.

Administre una sola dosis de 0,5 mL de Pneumovax®23 en forma subcutánea o intramuscular (preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo medio lateral) con la debida precaución para evitar su administración intravascular.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estériles diferentes para cada paciente individual, a fin de evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Conserve los frascos ampolla sin abrir o abiertos a una temperatura de 2-8°C. La vacuna se utiliza directamente tal como se la provee. No es necesario realizar ninguna dilución o reconstitución. Contiene fenol al 0,25% como preservante. Todas las vacunas deben ser descartadas luego de la fecha de vencimiento.

Para el producto en presentación en jeringa pre-llenada

La jeringa pre-llenada es para un solo uso. Inyecte todo el contenido de la jeringa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustándose a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0 del producto.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los siguientes requerimientos del laboratorio de Físicoquímicos y allegarlos junto con la solicitud de registros sanitarios: descripción paso a paso de los ensayos de pH, apariencia física, control de volumen, fenol y cloruro de sodio; los cuales debe incluir cuando aplique el procedimiento de preparación de muestras (diluciones

Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y disolventes empleados), procedimiento de preparación de estándares (diluciones y disolventes empleados), reactivos empleados, preparación de soluciones, descripción completa de los insumos, parámetros o condiciones de los equipos empleados y cálculos realizados. También deben allegar los resultados de las validaciones de los ensayos o indicar la razón por la cual no se validaron estas metodologías.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. XELJANZ® 5 mg XELJANZ® XR 11 mg

Expediente : 20059967 / 20100573
Radicado :
20181108945 / 20181246973
20181108948 / 20181246957

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Tofacitinib

Cada tableta recubierta contiene 11mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Tableta de liberación modificada

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.14 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que el concepto emitido para el producto XELJANZ® 5 mg con expediente 20059967 también aplica para el producto XELJANZ® XR 11 mg con expediente 20100573.

Siendo las 16:00 del día 21 de Marzo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 04 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

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 04 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

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

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

Acta No. 04 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

