



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA 09, 10, 11 y 12 DE DICIEMBRE DE 2019

SESIÓN EXTRAORDINARIA 13 y 20 DE DICIEMBRE DE 2019

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES
 - 3.9. NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

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
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Ana Maria Pedroza Pastrana
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Leia Esther Hidalgo Urrea

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ULTRAFAM 12,5 ULTRAFAM 25 ULTRAFAM 50 ULTRAFAM 100

Expediente : 20170033
Radicado : 20191184914
Fecha : 20/09/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta de recubierta contiene 12,5 mg de Milnaciprán

Cada tableta de recubierta contiene 25 mg de Milnaciprán

Cada tableta de recubierta contiene 50 mg de Milnaciprán

Cada tableta de recubierta contiene 100 mg de Milnaciprán

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el manejo de la fibromialgia en adultos.

Contraindicaciones:

No se debe utilizar este medicamento en los siguientes casos: hipersensibilidad conocida a Milnaciprán, niños de edad inferior a 15 años en ausencia de datos clínicos, asociados con inhibidores de la MAO, no selectivos, e inhibidores selectivos de la MAO B, digitálicos y agonistas 5 HT_{1d} (ejemplo. Sumatriptan), o lactancia. Tampoco se debe utilizar este medicamento en los siguientes casos: - asociado con adrenalina y noradrenalina por vía parenteral, clonidina, linezolid o azul de metileno intra venoso u otras sustancias relacionadas que inhiban la MAO. Hipertrofia prostática y otras alteraciones genito-urinarias. Glaucoma no controlado.

Precauciones y advertencias:

Ultraflam®, milnaciprán es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), similar a algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos. Los antidepresivos aumentan el riesgo, en comparación con el placebo, de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo de trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Cualquier persona que esté considerando el uso de dichos medicamentos en un niño, adolescente o adulto joven debe equilibrar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción en el riesgo con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores. La depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos están asociados con aumentos en el riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que comienzan a tomar milnaciprán deben ser

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitoreados adecuadamente y observados de cerca para detectar empeoramiento clínico, suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Las familias y los cuidadores deben ser informados de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico prescriptor.

Milnaciprán no está aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión mayor.

Milnaciprán no está aprobado para pacientes pediátricos.

Riesgo de hemorragia: puede alterar la agregación plaquetaria, lo que resulta en un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, especialmente si se usa concomitantemente con aspirina u otros AINEs debido al potencial ulcerogénico. Los datos no son concluyentes con respecto a la extensión del riesgo de sangrado de los IRSN en combinación con warfarina u otros anticoagulantes. Se ha informado que el sangrado relacionado con el uso de IRSN varía desde moretones y epistaxis relativamente menores hasta hemorragias que amenazan la vida.

Efectos cardiovasculares: puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Las enfermedades cardiovasculares preexistentes (que incluyen hipertensión y taquiarritmias) deben tratarse antes de iniciar el tratamiento. La presión arterial y la frecuencia cardíaca deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, periódicamente; considerar la reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento en individuos con hipertensión sostenida o taquicardia durante el tratamiento. Úselo con precaución en pacientes con hipertensión preexistente, taquiarritmias (p. Ej., Fibrilación auricular) u otra enfermedad cardiovascular, y con medicamentos concomitantes que se sabe que aumentan la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

Fracturas: las fracturas óseas se han asociado con el tratamiento antidepresivo. Considere la posibilidad de una fractura por fragilidad si un paciente tratado con antidepresivos presenta dolor óseo inexplicable, sensibilidad en el punto, hinchazón o moretones.

Hepatotoxicidad: evite el uso en pacientes con una ingesta importante de etanol, evidencia de enfermedad hepática crónica o insuficiencia hepática. Se han notificado casos de aumento de enzimas hepáticas y lesión hepática grave (incluida la hepatitis fulminante). Interrumpa la terapia con la presentación de ictericia u otros signos de disfunción hepática y no reinicie la terapia a menos que se identifique otra fuente o causa.

Efectos oculares: pueden causar una dilatación pupilar leve que en individuos susceptibles puede conducir a un episodio de glaucoma de ángulo estrecho. Considere evaluar a los pacientes que no han tenido una iridectomía por factores de riesgo de glaucoma de ángulo estrecho.

Síndrome serotoninérgico: potencialmente mortal ha ocurrido con agentes serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS [inhibidor Selectivo Recaptación Serotonina] ó IRSN), particularmente cuando se usa en combinación con otros agentes serotoninérgicos (por ejemplo, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, Hierba de San Juan, triptófano) o agentes que alteran el metabolismo de la serotonina (por ejemplo, inhibidores de la MAO destinados a tratar trastornos psiquiátricos, otros inhibidores de la MAO [es decir, linezolid y azul de metileno intravenoso]). No debe usarse al mismo tiempo con IMAO, un IMAO se puede usar después de 5 días posteriores a la suspensión del milnaciprán, o se puede usar milnaciprán después de 2 semanas posteriores a la interrupción del IMAO. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos del síndrome serotoninérgico, como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia, falta de coordinación), cambios neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclono, hiperreflexia, falta de coordinación), síntomas GI (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), y / o convulsiones. Interrumpa el tratamiento (y cualquier agente serotoninérgico concomitante) inmediatamente si aparecen signos / síntomas.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hiponatremia: los IRSN y los IRNS se han asociado con el desarrollo de hiponatremia se ha notificado rara vez (incluidos los casos graves con sodio sérico <110 mmol / L), predominantemente en pacientes ancianos. El agotamiento del volumen y / o el uso concurrente de diuréticos probablemente aumenta el riesgo.

Obstrucción urinaria: puede causar un aumento de la resistencia urinaria; Aconseje al paciente que informe los síntomas de vacilación / dificultad urinaria. Tenga precaución en pacientes con antecedentes de disuria, especialmente en hombres con hipertrofia prostática, prostatitis u otros trastornos del tracto urinario inferior.

Reacciones adversas:
En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos reportados durante el tratamiento con milnaciprán.

Tabla 1. Muestra los eventos adversos de milnaciprán.

Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Cefalea	18%
Insomnio	12%
Sofoco	12%
Náuseas	37%
Estreñimiento	16%
Hiperhidrosis	9%
Palpitaciones	7%
Taquicardia	6%
Hipertensión	5%
Edema periférico	1%
Dolor abdominal	3%
Diarrea	1%
Retención urinaria	2%
Disuria	2%
Prostatitis	2%
Disnea	2%
Fiebre	1%

Se han reportados algunos otros eventos adversos en menos del 1% post comercialización como pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, comportamiento agresivo, glaucoma de ángulo cerrado, anorexia, miocardiopatía, delirio, eritema multiforme, galactorrea, alucinación, hepatitis, hiperprolactinemia, crisis hipertensiva, hiponatremia, leucopenia, pérdida de



consciencia, síndrome neuroléptico maligno, neutropenia, síndrome de tipo parkinsoniano, fenómeno de Raynaud, convulsiones, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia supraventricular, trombocitopenia

Interacciones:

Alcohol (etílico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina. Específicamente, pueden aumentar los riesgos de deterioro psicomotor. El alcohol etílico puede aumentar el efecto hepatotóxico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina (Particularmente duloxetina y milnaciprán). Se debe aconsejar a los pacientes que reciben IRSN que eviten el consumo de alcohol. Controlar el aumento del deterioro psicomotor y la hepatotoxicidad en pacientes que consumen alcohol durante el tratamiento con IRSN. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia de ser el caso.

Alfa / Beta-Agonistas: los IRSN pueden aumentar la taquicardia y el efecto vasopresor de los Alfa / Beta. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia de ser el caso

Agonistas alfa2: los IRSN reducen el efecto antihipertensivo de los agonistas alfa2. Excepciones: Riesgo C: monitorizar la terapia

Anticoagulantes: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto adverso ó tóxico de los anticoagulantes aumentando el riesgo de sangrado, considere cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta combinación y vigile de cerca. Riesgo C: monitorizar la terapia

Antieméticos (Antagonistas 5HT3): Puede mejorar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Agentes antipsicóticos: los moduladores de serotonina pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes antipsicóticos. Específicamente pueden aumentar el bloqueo de la dopamina, posiblemente aumentando el riesgo de síndrome neuroléptico maligno. De tal manera que los agentes antipsicóticos pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Dapoxetina: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los moduladores de serotonina. Riesgo X: evitar la combinación

Digoxina: El milnaciprán puede aumentar el efecto adverso / tóxico de la digoxina. El riesgo de hipotensión postural y taquicardia puede aumentar, especialmente con digoxina IV. Evite el uso concomitante de digoxina intravenosa (IV) en pacientes que reciben Milnaciprán. Tenga cuidado al utilizar digoxina y Milnaciprán por vía oral, y vigile de cerca la posible hipotensión postural y la taquicardia. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Glucosamina: puede aumentar el efecto antiplaquetario de agentes con propiedades antiplaquetarias. Riesgo C: monitorizar la terapia

Hierbas (propiedades anticoagulantes / antiplaquetarias) (p. Ej., Alfalfa, anís, arándano): pueden aumentar el efecto adverso o tóxico de los agentes con propiedades antiplaquetarias. Puede ocurrir sangrado. Evite la combinación cuando sea posible. Si se usa, vigile más de cerca la evidencia de sangrado. Suspenda los productos herbales con anticoagulantes o antiplaquetarios 2 semanas antes de los procedimientos quirúrgicos, dentales o invasivos. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Productos de radiofármacos por lobenguane: los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos de radiofármacos de lobenguane. Descontinuar todos los medicamentos que puedan inhibir o interferir con el transporte o la absorción de catecolamina durante al menos 5 vidas medias biológicas (10 a 20



hotas) antes de la administración de iobenguane. No administre estos medicamentos hasta al menos 7 días después de cada dosis de iobenguane. Riesgo X: evitar la combinación

Linezolid: puede aumentar el efecto serotoninérgico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Manejo: Considerar alternativas a esta combinación siempre que sea posible, e interrumpir los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina (IRSN) antes de la administración de linezolid. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Linezolid: puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome serotoninérgico. Suspenda los moduladores de serotonina 2 semanas antes de la administración de linezolid. Si se necesita un inicio urgente de linezolid, suspenda inmediatamente los moduladores de serotonina y vigile de cerca. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Azul de metileno: los IRSN pueden aumentar el efecto serotoninérgico del azul de metileno. Riesgo X: evitar la combinación

Metoclopramida: puede aumentar el efecto adverso de los IRSN. Si es posible se deben buscar alternativas a esta combinación. Por síndrome neuroléptico maligno o síndrome serotoninérgico. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

IMAO: pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los IRSN. Riesgo X: evitar la combinación

Salicilatos: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los salicilatos. Puede aumentar el riesgo de sangrado. Riesgo C: monitorizar la terapia

Moduladores de serotonina: pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de otros moduladores de serotonina. El desarrollo del síndrome de serotonina puede ocurrir. Excepciones: nicergolina; Tedizolid. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tedizolid: Puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Agentes trombolíticos: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de los agentes trombolíticos. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tramadol: los moduladores de serotonina pueden aumentar el efecto adverso de tramadol. El riesgo de convulsiones puede aumentar o un síndrome serotoninérgico. Riesgo C: monitorizar la terapia

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Ultraflam®, se administra por vía oral, según formula médica en Fibromialgia.

Titulación: Iniciar Ultraflam® de 12,5 mg una vez en el primer día, luego 12,5 mg dos veces al día en los días 2 a 3, después continuar con Ultraflam® 25 mg dos veces al día en los días 4 a 7, y luego dosis de mantenimiento de 50 mg dos veces al día. La dosis se puede aumentar a 100 mg dos veces al día, según la respuesta individual. No se han estudiado dosis mayores a 200 mg día.

Mantenimiento: Dosis de mantenimiento de Ultraflam® es de 50 mg cada 12 horas por vía oral

Falla renal

Falla renal grave ($\text{CrCl} \leq 29 \text{ ml / minuto}$): reducir la dosis de mantenimiento a 25 mg dos veces al día; la dosis puede aumentarse a 50 mg dos veces al día, según la tolerancia individual. En enfermedad renal terminal (ESRD): no se recomienda Insuficiencia hepática de leve a moderada: no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Falla hepática

En insuficiencia hepática grave: no es necesario ajustar la dosis; usar con precaución según el caso y monitoreo continuo

Descontinuación de la terapia:

Se debe suspender el tratamiento de manera gradual cuando este dure más de 3 semanas, reduciendo la dosis diaria para minimizar los síntomas de abstinencia y detectar síntomas reemergentes. Las razones para una titulación más lenta (por ejemplo, más de 4 semanas) incluyen el uso de un medicamento con una vida media <24 horas, antecedentes de síntomas de abstinencia de antidepresivos o dosis altas de antidepresivos. Si se presentan síntomas de abstinencia intolerables, reanude la dosis prescrita previamente y / o disminuya la dosis a un ritmo más gradual. Los pacientes seleccionados (p. Ej., Aquellos con un historial de síndrome de discontinuación) en tratamiento a largo plazo (> 6 meses) pueden beneficiarse de una disminución gradual > 3 meses.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 01 2019 allegado mediante radicado No. 20191184914

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado aporta información clínica que diversos expertos consideran de baja a muy baja calidad (metanálisis de Cochrane 2012 y 2018, Lee 2016), información clínica que muestra un efecto modesto en el alivio del dolor comparado con placebo. Para otras variables de desenlace, tales como trastornos del sueño, ansiedad y depresión, mediciones de calidad de vida, no parece que exista diferencia con respecto al placebo. Adicionalmente, existe preocupación por los efectos adversos relacionados con pensamiento y comportamiento suicida.

En general, los estudios soporte tienen altas tasas de abandono (25-30%), más frecuentes en el grupo que recibió el Milnaciprán comparado con el placebo, fueron de corta duración y utilizaron un método de imputación del desenlace para los abandonos que sobreestima el tamaño del efecto. En resumen, se trata de evidencia de calidad metodológica baja a muy baja que sobreestima el tamaño del efecto, encuentra un efecto modesto de relevancia clínica dudosa, por tanto, la Sala considera que no parece suficiente para soportar la indicación solicitada.

Así mismo, en cuanto al PGR y teniendo en cuenta que el trámite estudiado se trata de una solicitud de un medicamento nuevo, se le recuerda al interesado que la Circular Externa 600-7468-2016 del 31 de agosto de 2016 registra que "se hace necesario contar con la presentación de los planes en mención en el escenario de la evaluación farmacológica", por lo tanto, el solicitante debe allegar el Plan de Gestión de Riesgos que registre los riesgos asociados con el medicamento y contemple el plan de Farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.1.1.2 XOSPATA 40 mg

Expediente : 20170124
Radicado : 20191186794 / 20191190523
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 44,2 mg de fumarato de Gilteritinib (equivalente a 40 mg de Gilteritinib)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
XOSPATA® está indicado como tratamiento de pacientes adultos afectados por leucemia mielógena aguda (LMA) recidivante o resistente con mutación en FLT3

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En pacientes tratados se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con síntomas como convulsiones y alteraciones del estado mental. Los síntomas se han resuelto después de la suspensión del tratamiento. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Suspenda el tratamiento con XOSPATA® en pacientes que presenten SEPR

Prolongación del intervalo QT

El gilteritinib se ha asociado a repolarización ventricular cardíaca prolongada (intervalo QT). Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio y durante el tratamiento con XOSPATA®. Interrumpa el tratamiento y/o reduzca la dosis de XOSPATA® en pacientes que tengan un QTcF >500 ms

La hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT. Corrija la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes y durante el tratamiento con XOSPATA®.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis; sin embargo, no se ha confirmado que exista una asociación con el gilteritinib. Evalúe y monitoree a pacientes que presenten signos y síntomas sugerentes de pancreatitis.

Toxicidad embrionario-fetal y lactancia

Las mujeres embarazadas deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto. Debe indicarse a las mujeres con capacidad de procrear que se hagan una prueba de embarazo en los siete días previos al comienzo del tratamiento con XOSPATA®, y que usen anticonceptivos efectivos en el transcurso de dicho tratamiento y durante al menos 6 meses después de suspenderlo. Indique a los varones con parejas mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA® y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

El gilteritinib podría excretarse en la leche humana. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con XOSPATA

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

El gilteritinib puede causar daños fetales si se lo administra a mujeres embarazadas. No hay prácticamente datos sobre el uso del gilteritinib en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción en ratas se ha demostrado que el gilteritinib suprime el crecimiento fetal, causa muertes de embriones y fetos y produce efectos teratógenos. No se recomienda la administración de XOSPATA® durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de procrear que no usen métodos anticonceptivos. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear se hagan una prueba de embarazo 7 días antes de iniciar el tratamiento con XOSPATA®, y que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpirlo. Indique a los varones con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA® y durante al menos 4 meses después de la última dosis

Lactancia

Se desconoce si el gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos disponibles de estudios en animales han detectado excreción del gilteritinib y sus metabolitos en la leche de ratas lactantes y su distribución a los tejidos en crías lactantes a través de la leche

No puede descartarse la posibilidad de que existan riesgos para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con XOSPATA®.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del uso del gilteritinib en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias

El gilteritinib afecta ligeramente la capacidad para manejar vehículos y maquinarias. Algunos pacientes tratados con XOSPATA® han presentado mareos; esto debe tomarse en consideración al determinar la capacidad de un paciente para manejar vehículos o maquinarias

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de XOSPATA® se evaluó en 319 pacientes con LMA recidivante o resistente que recibieron al menos una dosis de 120 mg de gilteritinib. Los ensayos clínicos comprendieron un ensayo de fase 3 multinacional con control activo (2215-CL-0301) y dos ensayos de respaldos de fase 1/2 de aumento escalonado de la dosis (2215-CL-0101 y 2215-CL-0102). Al momento del análisis final, la mediana de la duración de la exposición a XOSPATA® fue de 111 días (intervalo: 4 a 1320 días).

Las reacciones adversas al fármaco (RAF) más frecuentes con el gilteritinib fueron: aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa (93,4%); aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (82,1%); aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (80,6%); aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina (68,7%); diarrea (35,1%); fatiga (30,4%); náuseas (29,8%); estreñimiento (28,2%); tos (28,2%); edema periférico (24,1%); disnea (24,1%); mareos (20,4%); hipotensión (17,2%); dolor en una extremidad (14,7%); astenia (13,8%); artralgia (12,5%), y mialgia (12,5%).

Las RAF graves más frecuentes fueron aumento de la ALT (4,1%), diarrea (4,7%), aumento de la AST (3,1%), hipotensión (2,8%) y disnea (3,4%).

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Reacción adversa al fármaco	XOSPATA® 120 mg diarios (N = 319)		
	Todos los grados %	Grados 3/4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos cardíacos			
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Frecuente
Pericarditis	1,6	0	Frecuente
Insuficiencia cardíaca	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	35,1	4,1	Muy frecuente
Náuseas	29,8	1,9	Muy frecuente
Estreñimiento	28,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	30,4	3,1	Muy frecuente
Edema periférico	24,1	0,3	Muy frecuente
Astenia	13,8	2,5	Muy frecuente
Malestar general	4,4	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción anafiláctica	1,3	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa*	93,4	3,1	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa*	82,1	12,9	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa*	80,6	10,3	Muy frecuente
Aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina*	68,7	1,6	Muy frecuente

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	2,5	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	14,7	0,6	Muy frecuente
Artralgia	12,5	1,3	Muy frecuente
Mialgia	12,5	0,3	Muy frecuente
Artromialgia	4,1	0,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	20,4	0,3	Muy frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	28,2	0,3	Muy frecuente
Disnea	24,1	4,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión	17,2	7,2	Muy frecuente

Término preferido en MedDRA (v.19.1)

* La frecuencia se basa en valores de laboratorio central.

Interacciones:
El gilteritinib es metabolizado principalmente por enzimas del CYP3A, las cuales pueden ser inducidas o inhibidas por una diversidad de medicamentos concomitantes.

Efecto de otros fármacos sobre XOSPATA®:

Inductores del CYP3A y la gp-P

Debe evitarse la administración simultánea de XOSPATA® con inductores potentes del CYP3A y la glucoproteína P (gp-P) (p. ej., la fenitoína, la rifampicina y la hierba de San Juan), porque estos pueden reducir las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. En sujetos sanos, la coadministración de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A y la gp-P) hasta el equilibrio con una dosis única de 20 mg de gilteritinib redujo la media de la C_{máx} del gilteritinib en un 27% y la media de su ABC_{inf} en un 70%, frente a lo observado en los sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo.

Inhibidores del CYP3A

Debe procederse con cuidado al administrar inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., voriconazol, posaconazol y claritromicina) durante el tratamiento con XOSPATA®, porque estos pueden



aumentar las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. Una dosis única de 10 mg de gilteritinib coadministrada con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) (200 mg una vez al día durante 28 días) a sujetos sanos ocasionó un aumento aproximado del 20% en la media de la $C_{\text{máx}}$ y un aumento de 2.2 veces en la media del ABC_{inf} frente a lo observado en sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo. En pacientes con LMA recidivante o resistente, la exposición del gilteritinib aumentó aproximadamente 1.5 veces al coadministrarlo con un inhibidor potente del CYP3A.

Inhibidores de la gp-P

Los datos in vitro indican que el gilteritinib es un sustrato de la gp-P (sección 5.2). Los medicamentos que sean inhibidores potentes de la gp-P (p. ej., captopril, azitromicina, carvedilol y ritonavir) podrían aumentar la exposición plasmática del gilteritinib. Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Efectos de XOSPATA® en otros medicamentos

A partir de los datos in vitro, el gilteritinib podría reducir los efectos de medicamentos dirigidos al receptor 5HT_{2B} o al receptor sigma inespecífico (p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con XOSPATA® debe ser instaurado y supervisado por un médico con experiencia en terapias anticancerígenas.

Antes de considerar la administración de XOSPATA® debe confirmarse la presencia o ausencia de la mutación en FLT3 mediante un ensayo validado.

Posología

La dosis inicial recomendada de XOSPATA® es de 120 mg (tres comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Evalúe los parámetros bioquímicos en la sangre (incluida la creatina fosfocinasa) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y una vez al mes a lo largo de todo el tratamiento. Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y antes del comienzo de los siguientes dos meses de tratamiento.

El tratamiento deberá continuar hasta que el paciente ya no esté recibiendo ningún beneficio clínico de XOSPATA®.

Modificaciones de la dosis

En ausencia de una respuesta tras 4 semanas de tratamiento, puede aumentarse la dosis a 200 mg (cinco comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o superior que posiblemente guarde relación con XOSPATA®, interrumpa el tratamiento con el fármaco. Reanude la administración de XOSPATA® con una dosis reducida cuando la toxicidad se resuelva o mejore hasta el grado 1. La dosis diaria puede reducirse de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.

Dosis omitida

Administre XOSPATA® aproximadamente a la misma hora todos los días. En caso de que se olvide o no se tome la dosis a la hora habitual, administre la dosis lo más pronto posible el mismo día y reanude el horario normal al día siguiente.



Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A o B según Child-Pugh, respectivamente). XOSPATA® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática severa (clase C según Child-Pugh)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de XOSPATA® en niños menores de 18 años de edad.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

XOSPATA® puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos con recubrimiento pelicular se deben tragar enteros con agua, sin partarlos ni triturarlos.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto (última actualización: Julio de 2019) allegado mediante radicado No. 20191186794
- Información para prescribir (última actualización: Julio de 2019) allegado mediante radicado No. 20191186794

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar análisis de resultados de calidad de vida tanto globales como los asociados a los efectos adversos del medicamento para poder establecer el real balance riesgo beneficio del mismo.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, explicar semejanzas y diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto de la referencia frente a otros inhibidores de FLT3.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 0.2 del PGR XOSPATA, se solicita incluir en el formato de presentación, la información completa en relación al Plan de Farmacovigilancia, las medidas de minimización de riesgo, incluir en riesgos potenciales importantes, eventos adversos pulmonares,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Torsades de Pointes, trastornos gastrointestinales graves, trastornos oculares e incluir en información faltante seguridad en pacientes con insuficiencia renal.

**3.1.1.3 LIXIANA 15 MG
LIXIANA 30 MG
LIXIANA 60 MG**

Expediente : 20170483
Radicado : 20191192797
Fecha : 01/10/2019
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmaceutica LTDA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Edoxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Reducir el riesgo de evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV);

- Para el tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y la prevención de TVE recurrente (TVP y/o EP).

Contraindicaciones:

Sangrado activo clínicamente significativo

Precauciones y advertencias:

Riesgo Hemorrágico: Edoxabán aumenta el riesgo de hemorragia y puede causar hemorragia grave y potencialmente fatal. Se debe evaluar inmediatamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre. Suspender LIXIANA® en pacientes con sangrado activo clínicamente significativo. LIXIANA®, al igual que otros anticoagulantes, debe usarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de sangrado. El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera confiable con pruebas de laboratorio estándar. No está disponible un agente anticoagulante reversible específico para edoxabán. La hemodiálisis no contribuye significativamente a la eliminación de edoxabán.

Anticoagulantes, Antiplaquetarios, Trombolíticos y ISRSs/IRSNs: El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen ácido acetilsalicílico (AAS), inhibidores plaquetarios P2Y₁₂, otros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Válvulas Cardíacas Mecánicas: No se estudió edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluido el edoxabán, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados con síndrome antifosfolípido. Hay datos limitados disponibles para pacientes con síndrome antifosfolípido tratados con edoxabán. En particular, para los pacientes que son triple positivos(para el anticoagulante

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con DOAC podría estar asociado con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Reacciones adversas:
En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, las reacciones adversas más comunes relacionadas con sangrado con edoxabán 60 mg en términos adjudicados fueron hemorragia cutánea de tejidos blandos (3,8%), hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior (2,7%) y epistaxis (2,6%).

En el estudio Hokusai VTE, las reacciones adversas más comunes relacionadas con sangrado con edoxabán 60 mg fueron hemorragia vaginal (9,0%), hemorragia cutánea de tejidos blandos (5,9%) y epistaxis (4,7%).

El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio y puede ser grave e incluso fatal. La tabla a continuación proporciona la lista de reacciones adversas de los dos estudios pivotaes Fase 3 en pacientes con TEV (TVP y EP) (estudio Hokusai-VTE) y FA (estudio ENGAGE AF-TIMI 48) combinados para ambas indicaciones.

Listado de reacciones adversas

Estudios Clínicos

Tabla 1: ENGAGE AF-TIMI 48 Reacciones adversas de sangrado

SOC Término preferido	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis deducida) N=7012 n (%) ^a	Warfarina N=7012 n (%) ^a
Trastornos del sistema nervioso		
Sangrado intracerebral (ICH)	61 (0.4)	132 (0.9)
Trastornos oculares		
Sangrado Intraocular	36 (0.2)	39 (0.3)
Trastornos cardiacos		
Sangrado pericárdico	4 (<0.1)	1 (<0.1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	392 (2.6)	359 (2.4)
Hemoptisis	65 (0.4)	84 (0.5)
Trastornos gastrointestinales		
Sangrado digestivo inferior	411 (2.7)	264 (1.7)
Sangrado digestivo superior	187 (1.2)	144 (0.9)
Sangrado bucal/faríngeo	95 (0.6)	120 (0.8)
Sangrado retroperitoneal	6 (<0.1)	8 (<0.1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sangrado cutáneo de tejidos blandos	557 (3.8)	947 (6.6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Intramuscular (sin síndrome compartimental)	11 (<0.1)	16 (0.1)

Sangrado Intraarticular	8 (<0.1)	25 (0.2)
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria macroscópica / uretral	293 (1.9)	255 (1.7)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Sangrado vaginal	37 (0.7)	30 (0.5)
Vascular		
Otros sangrados	141 (0.9)	246 (1.6)
General		
Sangrado en el sitio de punción	26 (0.2)	40 (0.3)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procesales		
Sangrado en el sitio quirúrgico	63 (0.4)	69 (0.4)

^a Summary of adjudicated bleeding events by location (%/year). For gender specific category (vaginal bleeding), the event rate is based on the gender specific subject numbers.

Tabla 2: ENGAGE AF-TIMI 48 Reacciones Adversas sin sangrado

SOC Término preferido	Edoxaban 60 mg (30 mg Dosis reducida) N=7012 n (%)	Warfarina N=7012 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	368 (5.2)	242 (3.5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	295 (4.2)	289 (4.1)
Investigaciones		
Prueba de función hepática anormal	337 (4.8)	326 (4.6)

Tabla 3: Hokusai VTE Reacciones adversas de sangrado

SOC Preferred Term	Edoxaban 60 mg (30 mg Dosis reducida) N=4118 n (%) ^a	Warfarina N=4122 n (%) ^a
Trastornos del sistema nervioso		
Sangrado intracerebral (ICH) (incluida el sangrado intraventricular)	5 (0.1)	9 (0.2)
Sangraaqdo subaracnoidea	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

SOC Preferred Term	Edoxaban 60 mg (30 mg Dosis reducida) N=4118 n (%) ^a	Warfarina N=4122 n (%) ^a
Trastornos oculares		
Conjuntival / escleral	29 (0.7)	62 (1.5)
Intraocular	1 (<0.1)	4 (<0.1)
Trastornos cardíacos		
Sangrado pericárdico	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	195 (4.7)	237 (5.7)
Hemoptisis	6 (0.1)	8 (0.2)
Gastrointestinal		
GI inferior	141 (3.4)	126 (3.1)
Sangrado bucal/ faríngeo	138 (3.4)	162 (3.9)
GI Superior	32 (0.8)	25 (0.6)
General		
Sangrado en el sitio de punción	56 (1.4)	99 (2.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sangrado cutáneo de tejidos blandos	245 (5.9)	414 (10.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Hemorragia intraarticular	4 (<0.1)	4 (<0.1)
Intramuscular (sin síndrome compartimental)	4 (<0.1)	10 (0.2)
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria macroscópica (uretral)	91 (2.2)	117 (2.8)
Sistema reproductivo y trastornos de los senos		
Hemorragia vaginal	158 (9.0)	126 (7.1)
Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones Procesales		
Sangrado Subdural	2 (<0.1)	9 (0.2)
Sangrado Procedural	1 (<0.1)	1 (0.1)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

SOC Preferred Term	Edoxaban 60 mg (30 mg Dosis reducida) N=4118 n (%) ^a	Warfarina N=4122 n (%) ^a
Vascular		
Otros	13 (0.3)	19 (0.5)

^a Resumen de los eventos de sangrado adjudicados por ubicación n (%).

Para la categoría específica de género (sangrado vaginal), la tasa de eventos se basa en los números de sujetos específicos de género.

Tabla 4: Hokusai VTE Reacciones adversas sin sangrado

SOC Término preferido	Edoxaban 60 mg (30 mg Dosis reducida) N=4118 n (%)	Warfarina N=4122 n (%)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	72 (1.7)	55 (1.3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	147 (3.6)	151 (3.7)
Investigaciones		
Prueba de función hepática anormal	322 (7.8)	322 (7.8)

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de edoxabán el período post-comercialización del producto. La frecuencia de estas reacciones adversas notificadas en la experiencia posterior a la comercialización no puede estimarse.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia
- Trastornos del sistema inmunológico: edema alérgico, hipersensibilidad
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal.
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza.

Interacciones:

- Inhibidores e Inductores de la CYP3A4: Menos del 10% de una dosis de edoxabán administrada por vía oral se metaboliza por medio de la CYP3A4 en sujetos con función renal normal. Por tanto, no está prevista interacción con los inhibidores o inductores de la CYP3A4. No se recomienda reducción de dosis para pacientes que toman inductores o inhibidores de CYP.



- Inhibidores de la glucoproteína-P (P-gp): Edoxabán es un sustrato para el transportador de flujo P-gp. En los estudios de farmacocinética, la administración concomitante de edoxabán y de los inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán que requieren una reducción de la dosis para 30 mg una vez al día. Se debe utilizar edoxabán 30 mg una vez al día durante el uso concomitante con inhibidores de la P-gp, a excepción de la amiodarona.

Los inhibidores de la P-gp a continuación fueron estudiados con edoxabán:

- Ciclosporina: administración concomitante de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de edoxabán 60 mg aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en 73% y 74%, respectivamente.

- Dronedarona: dronedarona 400 mg dos veces al día durante 7 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en 85% y 46%, respectivamente.

- Eritromicina: eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 8 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en 85% y 68%, respectivamente.

- Ketoconazol: ketoconazol 400 mg una vez al día durante 7 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 4, aumentó el AUC y de la $C_{máx}$ de edoxabán en 87% y 89%, respectivamente.

- Quinidina: quinidina 300 mg una vez al día en los Días 1 y 4 y tres veces al día en los Días 2 y 3, con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 3, aumentó el AUC de edoxabán durante 24 horas en 77% y de la $C_{máx}$ en 85%, respectivamente.

- Verapamilo: Verapamilo 240 mg una vez al día durante 11 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente 50%.

- Amiodarona: amiodarona 400 mg una vez al día durante 4 días con una dosis única de edoxabán 60 mg en el Día 4 aumentó el AUC de edoxabán y la $C_{máx}$ aproximadamente un 40% y un 66%, respectivamente. La amiodarona no se encontraba en estado de equilibrio en este estudio. En un estudio de fase 3 de FANV, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares para sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona. Por tanto, no es necesario reducir la dosis cuando se administra edoxabán con amiodarona.

- Inductores de P-gp

Rifampicina: Rifampicina 600 mg una vez al día con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el día 7 disminuyó la AUC de edoxabán por 34% sin ningún efecto aparente en C_{max} . Ninguna alteración de dosis es necesaria cuando edoxabán es administrada con rifampicina.

- Sustratos de P-gp

- Digoxina: dosis diarias múltiples de digoxina 0,25 mg con la administración concomitante de 60 mg de edoxabán una vez al día durante los días 8-14 aumentaron la $C_{máx}$ de edoxabán en 17%, sin ningún efecto significativo sobre el AUC o la depuración renal en el estado de equilibrio. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Esomeprazol: esomeprazol 40 mg una vez al día durante 5 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 5 no tuvo efecto sobre el AUC de edoxabán, pero la $C_{máx}$ disminuyó en aproximadamente 33%. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con esomeprazol.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uso concomitante con otros fármacos

- Atorvastatina: atorvastatina 80 mg una vez al día durante 8 días con una sola dosis concomitante de edoxabán 60 mg en el Día 7 no tuvo ningún efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC de edoxabán. No es necesaria una reducción de la dosis cuando se administra edoxabán con atorvastatina.

- Anticoagulantes, Antiplaquetarios y AINEs

Existe una experiencia muy limitada en el uso de edoxabán con terapia antiplaquetaria doble, agentes antitrombóticos o fibrinolíticos.

- Anticoagulantes: no se recomienda la administración concomitante de edoxabán con otros anticoagulantes a causa de un mayor riesgo de sangrado.

- Ácido acetilsalicílico (AAS): la administración concomitante de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxaban aumentó el tiempo de sangrado en comparación con cualquier fármaco solo. La administración concomitante de AAS en dosis altas (325 mg) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio y el AUC de edoxabán en 35% y 32%, respectivamente. En los estudios clínicos, se permitió el uso concomitante de AAS (dosis baja ≤ 100 mg/día) o tienopiridinas y hubo un aumento de la sangradoclinicamente relevante aunque con un menor riesgo de hemorragia con edoxabán en comparación con warfarina. Se puede administrar edoxabán concomitantemente con dosis bajas de AAS (≤ 100 mg/día).

- Naproxeno: la coadministración de naproxeno y edoxaban aumentó el tiempo de sangrado relativo a los dos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración concomitante de AINEs causó una mayor sangradoclinicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINEs con edoxabán.

- ISRSs/IRSNs: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes presenten un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto informado sobre las plaquetas.

Efecto de edoxabán sobre otros fármacos

Edoxabán aumentó al $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina administrada concomitante en un 28%; sin embargo, el AUC no fue afectado.

Edoxabán no tuvo efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de quinidina.

Edoxabán disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del verapamilo administrado concomitantemente en un 14% y 16%, respectivamente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Fibrilación auricular no valvular

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

Tratamiento de TVE, incluso TVP y EP, y prevención de TVE recurrente

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de heparina.

Reducciones de dosis para FANV y TVE

La dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día en pacientes con uno o más de los factores clínicos a continuación:

- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina (CrCL) 15-50 mL/min)



- Bajo peso corporal ≤ 60 kg
- Uso concomitante de inhibidores de la P-gp, a excepción de amiodarona.

Ancianos

No se requiere cambio de dosis.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en dichos pacientes.

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 para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos PGR, el interesado como medidas de minimización de riesgos debe hacer uso de inserto e información para el prescriptor. Los anteriores documentos deben ser presentados para su análisis y aprobación.

En cuanto a la indicación, la Sala considera que ésta debe figurar en la información para prescribir e inserto únicamente así:

-Reducir el riesgo de evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o mas de los siguientes factores de riesgo: falla cardiaca, hipertensión arterial, mayores de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. En pacientes con depuración de creatinina mayor a 80 ml/min debe ser considerado alternativo la warfarina.

- Para el tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y la prevención de TVE recurrente (TVP y/o EP).

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de datos por cuanto Edoxabán es una entidad química similar a otra ya autorizada y comercializada en Colombia y cuyo periodo de protección de datos ha vencido (Rivaroxabán).

3.1.1.4 NERLYNX® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20170774
Radicado : 20191196954
Fecha : 07/10/2019
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 48,31mg Neratinib Maleato equivalente a 40mg de Neratinib

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nerlynx está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab hace menos de un año

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Administración conjunta de los siguientes medicamentos que son inductores potentes de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 o de la glucoproteína P (gp-P):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepilépticos).
- Hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal).
- Rifampicina (antimicobacteriano).

Administración conjunta de inhibidores moderados de la CYP3A4/gp-P:

- Fluconazol (antifúngico).
- Diltiazem, verapamilo (antagonistas del calcio).
- Eritromicina (antibiótico).

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Se ha notificado diarrea durante el tratamiento con Nerlynx. La diarrea puede ser intensa y asociarse a deshidratación.

La diarrea, en general, suele aparecer al principio durante la primera o la segunda semana de tratamiento con Nerlynx, y puede ser recurrente.

Se debe indicar a los pacientes que empiecen un tratamiento profiláctico con un antidiarreico junto con la primera dosis de Nerlynx y que sigan tomando el antidiarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con Nerlynx, ajustando la dosis hasta lograr 1-2 deposiciones al día.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal y deshidratación, que puede ser una complicación de la diarrea, por lo que se deben controlar de forma minuciosa.

Pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes

En el estudio fundamental no se incluyeron pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes cuyo síntoma principal fuera la diarrea, por lo que este tipo de pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de complicaciones por deshidratación si presentan diarrea, por lo que deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la exposición al neratinib aumenta en 2,8 veces.

Se ha notificado hepatotoxicidad en pacientes tratados con Nerlynx. Se deben realizar pruebas de función hepática que incluyan la determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aminotransferasa (AST) y bilirrubina total en la semana 1, después mensualmente durante los 3 primeros meses y, a partir de entonces, cada 6 semanas durante el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Se evaluará a los pacientes que presenten diarrea de grado ≥ 3 con necesidad de fluidoterapia IV o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como aumento del cansancio, náuseas, vómitos, ictericia, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, urticaria o eosinofilia, para detectar posibles cambios en las pruebas de función hepática. Durante la evaluación de la hepatotoxicidad, también se deben determinar la bilirrubina fraccionada y el tiempo de protrombina.

Función ventricular izquierda

La inhibición de HER2 se ha asociado a disfunción del ventrículo izquierdo. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite inferior normal o con antecedentes cardíacos importantes. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco conocidos se debe vigilar la función cardíaca, lo que incluirá una evaluación de la FEVI, cuando esté clínicamente indicado.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. Si se toma un antiácido, la administración de Nerlynx y la del antiácido se espaciará al menos 3 horas.

Embarazo

El neratinib puede provocar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Nerlynx se ha asociado a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Los pacientes con trastornos sintomáticos de la piel y del tejido subcutáneo se deben controlar estrechamente.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 y la gp-P

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la gp-P debido al riesgo de que aumente la exposición al neratinib.

Se debe evitar el consumo de jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Nerlynx.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres y hombres

A partir de los hallazgos en animales, neratinib puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Nerlynx y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras tomen Nerlynx y durante 1 mes tras suspender el tratamiento.

Actualmente se desconoce si el neratinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos añadirán un método barrera.

Los varones deberán utilizar un método anticonceptivo barrera durante el tratamiento y durante 3 meses tras suspenderlo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Nerlynx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado mortalidad embrionofetal y anomalías morfológicas fetales.

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. No debe utilizarse Nerlynx durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con neratinib.

Si se utiliza neratinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma Nerlynx, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el neratinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Nerlynx tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en mujeres ni en varones. No se detectaron alteraciones significativas de los parámetros de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis de hasta 12mg/kg/día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nerlynx sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado cansancio, mareos, deshidratación y síncope como reacciones adversas del neratinib. Se tendrá en cuenta el estado clínico del paciente al evaluar su capacidad para realizar tareas que requieran criterio y destrezas motoras o cognitivas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron diarrea (93,6 %), náuseas (42,5 %), cansancio (27,3 %), vómitos (26,8 %), dolor abdominal (22,7 %), erupción (15,4 %), apetito disminuido (13,7 %), dolor en la zona superior del abdomen (13,2 %), estomatitis (11,2 %) y espasmos musculares (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes fueron diarrea (grado 3, 36,9 % y grado 4, 0,2 %) y vómitos (grado 3, 3,4 % y grado 4, 0,1 %).

Las reacciones adversas notificadas como graves fueron diarrea (1,9 %), vómitos (1,3 %), deshidratación (1,1 %), náuseas (0,5 %), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (0,4 %), dolor abdominal (0,3 %), cansancio (0,3 %) y disminución del apetito (0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con neratinib, según la evaluación los datos agrupados de 1.710 pacientes.

Para la clasificación de la frecuencia se han utilizado la convención sobre frecuencia y la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)

Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) Muy raras (< 1/10 000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas de Nerlynx en monoterapia observadas en estudios sobre el cáncer de mama

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis ¹
	Frecuentes	Distensión abdominal, boca seca y dispepsia
Trastornos hepatobilíares	Frecuentes	Alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa elevadas
	Poco frecuentes	Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ²
	Frecuentes	Trastornos de las uñas ³ , grietas cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
	Poco frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Peso disminuido

1 Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, ampollas en la mucosa oral e inflamación de la mucosa

2 Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pruriginosa y erupción pustular.

3 Incluye trastornos de las uñas, paroniquia, onicoclasia y cambio del color de las uñas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Diarrea

De los 1.660 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia que no recibieron profilaxis con loperamida, el 94,6 % experimentó al menos un episodio de diarrea. Se notificó diarrea de grado 3 en el 37,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx. El 0,2 % de los pacientes experimentó diarrea de grado 4. La diarrea fue motivo de hospitalización en el 1,9 % de los pacientes tratados con Nerlynx.



En general, la diarrea apareció en el primer mes, de manera que el 83,6 % de los pacientes notificaron esta toxicidad en la primera semana, el 46,9 % en la segunda semana, el 40,2 % en la tercera semana y el 43,2 % en la cuarta semana (la mediana del tiempo hasta el primer episodio fue de 2 días).

La mediana de duración de un episodio único de diarrea de cualquier grado fue de 2 días. La mediana de la duración acumulada de la diarrea de cualquier grado fue de 59 días y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de grado 3 fue de 5 días.

La diarrea también fue la reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión del tratamiento; el 14,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx sin profilaxis con loperamida suspendieron el tratamiento por diarrea. Se tuvo que reducir la dosis en el 24,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Erupción

El 16,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron erupción. La incidencia de exantema de grado 1 y de grado 2 fue del 13,3 % y del 2,9 %, respectivamente; el 0,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx presentaron exantema de grado 3.

Trastornos de las uñas

El 7,8 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron trastornos de las uñas. La incidencia de trastornos de grado 1 y de grado 2 fue del 6,2 % y del 1,4 %, respectivamente. El 0,2 % de los pacientes tratados con Nerlynx experimentaron trastornos de las uñas de grado 3.

Tanto la erupción como los trastornos de las uñas motivaron la suspensión del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Toxicidad hepática

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), se notificaron reacciones adversas hepáticas con mayor frecuencia en el grupo de Nerlynx comparado con el grupo del placebo (12,4 % frente al 6,6 %), y consistieron, principalmente, en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) (8,5 % frente al 3,2 %), elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) (7,4 % frente al 3,3 %) y elevaciones de la fosfatasa alcalina en sangre (2,1 % frente al 1,1 %). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 en el 1,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,5 % de los tratados con placebo, y reacciones adversas de grado 4 en el 0,2 % y el 0,1 %, respectivamente. Se notificaron elevaciones de la ALT de grado 3 en el 1,1 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,2 % de los tratados con placebo, y ALT elevada de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente. Se notificaron AST elevada de grado 3 en el 0,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,3 % de los tratados con placebo, y elevaciones de la AST de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente.

No se produjeron elevaciones de la bilirrubina en sangre que constituyesen reacciones adversas de grado 3 o 4.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la media de edad era de 52 años en el grupo de Nerlynx, 1.236 pacientes tenían menos de 65 años, 172 tenían 65 años o más y 25 tenían más de 75 años.

Se observó una mayor frecuencia de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas en el grupo de edad de 65 años o más que en el de menos de 65 años; en el grupo de Nerlynx, los porcentajes respectivos fueron del 44,8 % y del 25,2 %.



La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fue del 7,0 % frente al 5,7 % (< 65 años) y del 9,9 % frente al 8,1 % (≥ 65 años). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en el grupo de edad de 65 años o más fueron vómitos (2,3 %), diarrea (1,7 %), deshidratación (1,2 %) y fallo renal (1,2 %).

Las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento y que motivaron la hospitalización en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fueron del 6,3 % frente al 4,9 % en el grupo de menos de 65 años y del 8,7 % frente al 8,1 % en el grupo de 65 años o más.

Efecto de la raza

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la frecuencia de acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT) en la clasificación de órganos del sistema (SOC, por sus siglas inglés) de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue mayor en los pacientes tratados con Nerlynx de origen asiático que en los de raza blanca (56,4 % frente al 34,5 %), pero equiparable en los tratados con placebo (24,9 % frente al 22,8 %). Los datos de seguridad agrupados de 1.710 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia revelaron una mayor incidencia de toxicidad dermatológica en los pacientes asiáticos (57,1 %) que en los de raza blanca (34,6 %).

En el análisis de los datos de seguridad agrupados, la mayoría de los AAAT de la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron de grado 1 (43,3 %) y 2 (12,3 %) en los pacientes asiáticos; en los pacientes de raza blanca, la incidencia de acontecimientos de grado 1 y 2 fue del 25,6 % y del 7,8 %, respectivamente. La frecuencia de acontecimientos de grado 3 fue similar entre los pacientes asiáticos y los de raza blanca (1,6 % frente al 1,0 %). No hubo diferencias en la frecuencia de AAG en la SOC de trastornos de la piel entre los subgrupos de raza asiática y blanca. Los AAAT más frecuentes en la SOC de trastornos de la piel que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes asiáticos que en los de raza blanca fueron erupción (29,4 % frente al 13,5 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,9 % frente al 1,0 %) y dermatitis acneiforme (6,0 % frente al 1,0 %).

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre neratinib

Inhibidores de la CYP3A4/gp-P

La administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de neratinib en presencia de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 5 días), un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, aumentó la exposición sistémica al neratinib. La $C_{máx}$ de neratinib aumentó en 3,2 veces y el AUC aumentó en 4,8 veces cuando se administró junto con ketoconazol, comparado con la administración de neratinib solo.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina y voriconazol). El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de neratinib, por lo que debe evitarse su consumo.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

La solubilidad del neratinib es dependiente de pH. Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumenten el pH gástrico, ya que podrían reducir la solubilidad y la absorción del neratinib. La administración de una dosis única de 240 mg de neratinib combinada con lansoprazol redujo el AUC hasta en un 70 %. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. La administración de Nerlynx y la de los antiácidos se deben espaciar al menos 3 horas.

Inductores de la CYP3A4/gp-P

Tras la administración concomitante con dosis repetidas de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4/gp-P, la exposición al neratinib disminuyó significativamente,

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

alcanzando valores medios de C_{máx} y AUC correspondientes al 24 % y 13 %, respectivamente, de los valores de referencia (neratinib administrado solo).

Se debe evitar el uso concomitante de neratinib con inductores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados de herbolario que contengan hipérico/*Hypericum perforatum*).

Efectos del neratinib sobre otras sustancias

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si Nerlynx disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos deberán añadir un método de barrera.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama

Neratinib puede inhibir de forma moderada la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), como parecen indicar los estudios in vitro. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de la BCRP. Los pacientes tratados con inhibidores de la BCRP (p. ej., rosuvastatina y sulfasalazina) se deben controlar de forma cuidadosa.

Transportadores de la glucoproteína P

Se ha observado en estudios in vitro que el neratinib es un inhibidor de los sustratos de la glucoproteína P (gp-P). En sujetos sanos, la C_{máx} de la digoxina se incrementó en un 54 % y el AUC en un 32 % cuando se administró conjuntamente con dosis orales múltiples de 240 mg de neratinib comparado con la exposición a la digoxina sola. Los valores de aclaramiento de digoxina fueron equivalentes tras la administración de digoxina sola y de digoxina más neratinib. Al parecer, el neratinib ejerció su efecto inhibidor principalmente en la actividad de la gp-P en el tubo digestivo como consecuencia de la inhibición presistémica. Esta interacción presistémica entre el neratinib y la digoxina podría ser clínicamente relevante para los sustratos de la gp-P con un margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán, digoxina y fexofenadina). Los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos en cuyo metabolismo intervengan sustratos de la gp-P en el tubo digestivo se deben controlar de forma cuidadosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Profilaxis antidiarreica

Se recomienda la profilaxis antidiarreica durante los 2 primeros ciclos (56 días) de tratamiento y debe iniciarse con la primera dosis de NERLYNX. Indique a los pacientes que tomen Loperamida como se indica en la Tabla, titulando a 1-2 deposiciones por día.

Tiempo con NERLYNX	Dosis	Frecuencia
Semanas 1-2 (días 1 - 14)	4 mg	Tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15 - 56)	4 mg	Dos veces al día
Semanas 9-52 (días 57 – 365)	4 mg	Según se necesite (sin exceder 16 mg por día)

Se pueden requerir agentes antidiarréicos adicionales para controlar la diarrea en pacientes con diarrea refractaria a la loperamida. También se pueden requerir interrupciones de dosis y reducciones de dosis de NERLYNX para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El tratamiento con Nerlynx se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Nerlynx se debe tomar con alimentos, preferiblemente por la mañana. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en el año siguiente a la finalización del tratamiento con trastuzumab.

Modificación de la dosis por reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de Nerlynx en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede precisar la interrupción o la reducción de la dosis, según se indica en las tablas 2, 3, 4 y 5.

Suspender la administración de Nerlynx para pacientes que:

- No recuperan el grado 0 o 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que den lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren dosis de 120 mg al día.

Se pueden dar otras situaciones clínicas en las que se deba ajustar la dosis por indicación clínica (p. ej., toxicidad intolerable, reacciones adversas de grado 2 persistentes, etc.).

Modificación de la dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de la dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día
Primera reducción de la dosis	200 mg al día
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día

Modificaciones de dosis de NERLYNX y su manejo – Toxicidades generales¹

Gravedad de la toxicidad ²	Acción
Grado 3	Mantenga NERLYNX hasta que recupere el grado ≤ 1 o la línea base dentro de 3 semanas de parar el tratamiento. Luego, reinicie NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Discontinúe NERLYNX de manera permanente.

1. Refiérase a las Tablas más abajo para el manejo de la diarrea y de la hepatotoxicidad.

2. Según CTCAE v4.0

Modificación de dosis en caso de diarrea

El tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico, cambios en la alimentación y la modificación adecuada de la dosis de Nerlynx. En la tabla se presentan las directrices para ajustar la dosis de Nerlynx en caso de diarrea.

Modificaciones de la dosis para diarrea

Gravedad de la Diarrea ¹	Acción
- Diarrea de grado 1 [aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal] - Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante < 5 días - Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales] durante ≤ 2 días.	- Ajuste del tratamiento antidiarreico - Cambios en la dieta - Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 l para evitar la deshidratación - Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx.
- Cualquier grado con signos de complicación† - Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡ - Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡	- Interrupción del tratamiento con Nerlynx - Cambios en dieta - Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 L para evitar la deshidratación - Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en la misma dosis. - Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en una dosis reducida (ver tabla 1). - Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx.
Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx
Reaparición de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx

1. Según CTCAE v4.0

2. Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 o 4

3. A pesar de recibir un tratamiento médico óptimo

Dosis olvidadas

No se deben recuperar las dosis olvidadas y el tratamiento se debe reanudar con la siguiente dosis diaria programada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P

Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de Nerlynx a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P. Después de suspender la administración del inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de Nerlynx 240 mg.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de clase A o B de Child-Pugh (de leve a moderada). No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh.

Modificación de la dosis en caso de hepatotoxicidad

En la tabla se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de Nerlynx en caso de toxicidad hepática.

Gravedad de la hepatotoxicidad ¹	Acción
- ALT de Grado 3 (>5-20x LSN) - O - Bilirrubina de Grado 3 (>3-10x LSN)	- Interrumpir Nerlynx hasta recuperar grado ≤ 1 - Evaluar causas alternativas - Reanudar Nerlynx con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Nerlynx.
- ALT de grado 4 >20x LSN) - O - Bilirrubina de Grado 4 (>10x LSN)	- Suspender de manera permanente la administración de Nerlynx - Evaluar causas alternativas

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa

1 Según CTCAE v4.0

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de Nerlynx en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

Forma de administración

Nerlynx es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos, y se tomarán con alimentos, por la mañana.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191196954

- Información para prescribir versión agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191196954

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que aunque el interesado presenta resultados a mayor plazo (5 años) con relación a los presentados en una solicitud anterior, se enfoca en un análisis de subgrupos (receptores hormonales positivos y terapia previa con trastuzumab), la diferencia encontrada entre el producto de la referencia y el grupo placebo, en un desenlace subrogado (sobrevida libre de enfermedad) aunque estadísticamente es significativa (91.6 vs. 93.9%), su relevancia clínica no está claramente establecida y subsiste incertidumbre sobre el efecto del medicamento respecto a la supervivencia global, razón por la cual el interesado debe allegar resultados de estudios clínicos adicionales que demuestren beneficios de relevancia clínica.

Adicionalmente, la Sala observa que el producto de la referencia está asociado con importantes eventos adversos como diarrea grado 3 en el 40% de los pacientes, lo que incrementa la incertidumbre sobre el balance riesgo beneficio y refuerza la necesidad de contar con información clínica adicional sobre el efecto en calidad de vida.

3.1.1.5 RINVOQ™

Expediente : 20163151
Radicado : 20191090726 / 20191199844
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ™ está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide de moderada a severamente activa.

RINVOQ™ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés) sintéticos convencionales.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:
Advertencias y precauciones

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ™. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ™ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.™



Evite el uso de RINVOQ™ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ™ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ™. Interrumpir RINVOQ™ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ™ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ™ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ™ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ™. RINVOQ™ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ™ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ™ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ™. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ™, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ™. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ™. Antes de iniciar RINVOQ™, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ™ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ™. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ™ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ™ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ™. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ™ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ™. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ™, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse ni debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ™ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ™ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ™ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y DMARD biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ™ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ™ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ™ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a < 1/10); poco común (≥ 1/1000 a < 1/100). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK)	

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.
** El herpes simple incluye el herpes oral

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ™ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ™ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ™ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 1.1 %.

Perforaciones gastrointestinales



En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ™ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ™ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ™ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ™ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ™ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ™ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfoquinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ™ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQTM 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <500 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQTM 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/L en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQTM 15 mg como en el grupo con placebo.

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A (como ketoconazol). RINVOQTM debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A.

Inductores fuertes de la CYP3A

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQTM. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RINVOQTM es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

RINVOQTM se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARD sintéticos convencionales.

Las tabletas de liberación prolongada de RINVOQTM deben tragarse enteros. RINVOQTM no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ™, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ™ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

El tratamiento con RINVOQ™ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio.

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ™ en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales en los ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ™ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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. 2019012284 emitido mediante Acta No. 11 de 2019, numeral 3.1.1.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 2 CCDS 05201218 allegado mediante radicado No. 20191199844
- Información para prescribir Versión 2 CCDS 05201218 allegado mediante radicado No. 20191199844

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, por cuanto, el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.10, sobre los datos de mortalidad reportados en los diferentes estudios realizados en pacientes que recibieron Upadacitinib, razón por la cual la Sala considera prudente tener datos con mayor tiempo de seguimiento con el fin de aclarar con mayor detalle la relación de las muertes con el consumo de Upadacitinib ya que esto afecta de manera trascendental el balance beneficio riesgo del producto.

3.1.1.6 CIDOFOVIR 75 mg/mL

Expediente : 20170183
Radicado : 20191187744
Fecha : 25/09/2019
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.

Composición:
Cada ml contiene 75 mg de Cidofovir anhidro.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:
Cidofovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal. Solo debe utilizarse cuando otros medicamentos se consideren inadecuados.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes a los que no se pueda administrar probenecid u otros medicamentos derivados de la sulfonamida.

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

La administración concomitante de cidofovir con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contraindicada.



La inyección intraocular directa de cidofovir está contraindicada; la inyección directa puede asociarse con reducciones significativas en la presión intraocular y con disminución de la visión.

Precauciones y advertencias:

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión ha sido formulado solamente para perfusión intravenosa y no debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular, ni por vía tópica. Cidofovir debe administrarse solamente por perfusión en venas con circulación sanguínea adecuada, que permitan una dilución y una distribución rápida.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de cidofovir en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

Insuficiencia renal/Hemodiálisis

El tratamiento con cidofovir no debe iniciarse en pacientes con valores del aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), ya que no se conocen las dosis óptimas de inducción y mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La eficacia y la seguridad de cidofovir en estas condiciones no han sido establecidas.

La hemodiálisis de alto flujo ha demostrado capacidad para reducir los niveles plasmáticos de cidofovir en un 75% aproximadamente. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicidad

La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente. No se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Cidofovir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato debido al riesgo de síndrome de Fanconi.

Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

Pacientes tratados con 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ó 10,0 mg/kg de cidofovir sin probenecid concomitante, desarrollaron evidencia de lesión de células tubulares proximales, incluyendo glucosuria, y reducción del fosfato, del ácido úrico y del bicarbonato séricos, y con elevación de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversibles en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es crucial para reducir la pronunciada nefrotoxicidad de cidofovir hasta un grado en el que resulta aceptable el balance beneficio/riesgo de la terapia con cidofovir.

Prevención de la nefrotoxicidad

El tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de prehidratación intravenosa adecuada con solución salina con cada dosis de cidofovir.

Todos los ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia clínica se han realizado utilizando la administración concomitante de probenecid y cidofovir. Se deben administrar 2 gramos de probenecid 3 horas antes de la dosis de cidofovir y 1 gramo administrado a las 2 y a las 8 horas de completarse la perfusión de 1 hora de cidofovir (hasta un total de 4 gramos).

Para reducir las náuseas y/o vómitos potenciales asociados con la administración de probenecid, se debe aconsejar a los pacientes que consuman alimentos antes de recibir cada dosis de probenecid. Puede ser necesario administrar un antiemético.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad al probenecid (por ejemplo, erupción, fiebre, escalofríos y anafilaxis), debe considerarse el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico apropiado y/o de paracetamol.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o al medicamento o a otros medicamentos que contengan sulfamidas. El uso de cidofovir sin tratamiento concomitante con probenecid no ha sido clínicamente investigado. La desensibilización a probenecid no está recomendada.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa inmediatamente antes de cada perfusión de cidofovir. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir hasta un total de 2 litros de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, con cada dosis de cidofovir.

El primer litro de solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de cidofovir y el segundo litro, si se administra, debe darse durante un período de 1 a 3 horas simultáneamente con la perfusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de ésta.

El tratamiento con cidofovir debe suspenderse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina sérica aumenta en ≥ 44 micromol/l ($\geq 0,5$ mg/dl) o si aparece una proteinuria persistente $\geq 2+$. En pacientes con $\geq 2+$ de proteinuria, se realizará hidratación intravenosa y el análisis deberá ser repetido.

Si después de la hidratación la proteinuria continúa $\geq 2+$, el tratamiento con cidofovir debe suspenderse.

La administración continua de cidofovir a pacientes con proteinuria persistente de $\geq 2+$ después de la hidratación intravenosa, puede dar lugar a mayor evidencia de lesión tubular proximal, con glucosuria, disminución del fosfato, de ácido úrico y del bicarbonato, así como con aumento de la creatinina sérica.

Puede ser necesaria la interrupción y posiblemente la supresión del tratamiento debido a cambios en la función renal. No se ha evaluado aún el balance beneficio riesgo de la reintroducción de cidofovir en aquellos pacientes que se hayan recuperado de una toxicidad renal asociada a cidofovir.

Monitorización de los pacientes

La proteinuria parece ser un indicador precoz y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Se deben determinar los niveles de creatinina sérica y de proteínas en orina en muestras obtenidas en las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir.

Antes de administrar cada dosis de cidofovir, se debe determinar la fórmula leucocitaria.

Alteraciones oculares

Se debe avisar a los pacientes en tratamiento con cidofovir de que deben someterse regularmente a revisiones oftalmológicas de seguimiento por la posible incidencia de uveítis/iritis e hipotonía ocular.

El tratamiento con cidofovir debe interrumpirse en caso de que aparezca uveítis/iritis si no hubiera respuesta al tratamiento con corticosteroides tópicos o si el estado empeorase, o si, después de un tratamiento con éxito, reaparecieran casos de iritis/uveítis.

Reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación muestra las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o durante el período post-comercialización según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq$ de $1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones notificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con el uso de cidofovir basadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Iritis, uveítis, hipotonía ocular
Trastornos del oído y del laberinto	
No conocidas:	<i>Audición alterada</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes: Frecuentes: No conocida:	Náusea, vómitos Diarrea Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	
Muy Frecuentes: Frecuentes No conocida:	Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre. Insuficiencia renal Síndrome adquirido de Fanconi

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia renal (además de otros acontecimientos posiblemente causados por la insuficiencia renal, p. ej. creatinina elevada en sangre, proteinuria, glucosuria), algunos de ellos fatales. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de tan sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de glucosuria, proteinuria/aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, y/o hipocaliemia debe conllevar la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid en los ensayos clínicos:

Sistemas de órganos	Reacción adversa
---------------------	------------------

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Astenia y escalofríos

Interacciones:
Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de cidofovir con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica e incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi.

Probenecid incrementa el AUC de zidovudina. Como resultado de la toxicidad hematológica inducida por zidovudina, aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos deberán ser estrechamente monitorizados.

En caso de administrarse concomitantemente probenecid con otros medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), se debe consultar la respectiva información sobre su prescripción para conocer las recomendaciones adecuadas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos antiretrovirales o medicamentos utilizados en infecciones virales crónicas frecuentes en esta población, como hepatitis relacionadas con VHC ó VHB, no han sido investigadas en ensayos clínicos.

Se sabe que probenecid aumenta la exposición a muchas otras sustancias (por ejemplo: paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y zidovudina). Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente cidofovir/probenecid con otros agentes, es importante que los prescriptores consulten la ficha técnica de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) y la correspondiente información de los demás medicamentos administrados conjuntamente con el fin de disponer de la información completa tanto de las interacciones con otros medicamentos como de otras características del producto.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de las infecciones por VIH. Antes de cada administración de cidofovir, se deben medir los niveles de creatinina en suero y de proteínas en orina. Cidofovir debe administrarse con probenecid por vía oral y solución salina intravenosa tal y como se describe más adelante.

Posología

Adultos:

Tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora), una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

Tratamiento de mantenimiento.
Dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, se administrará la dosis de



mantenimiento recomendada para cidofovir que es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), una vez cada dos semanas.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes con infecciones por VIH.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años. Como los individuos de edad avanzada con frecuencia presentan una función glomerular reducida, se prestará atención especial a la función renal antes y durante la administración de cidofovir.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg/dl)] es una contraindicación para el uso de cidofovir.

Insuficiencia hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en pacientes con enfermedad hepática y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en niños menores de 18 años.

No hay datos disponibles. Cidofovir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de cidofovir.

La preparación de la solución reconstituida de cidofovir debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar.

El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto.

Si cidofovir entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua.

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión es solamente para perfusión intravenosa.

No se deben exceder las dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Cidofovir debe diluirse en 100 mililitros de solución salina 0,9% (normal) antes de la administración.

Debe perfundirse vía intravenosa el volumen completo en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar.

Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad potencial se debe administrar probenecid oral y prehidratarse con solución salina intravenosa con cada perfusión de Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

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 para el producto de la referencia.

Acta No. 17 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. 20191187744

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios adicionales con mayor casuística, calidad metodológica, tiempo de seguimiento, que incluyan comparadores activos y variables de relevancia clínica como efecto en la agudeza visual y que permitan analizar el real balance beneficio riesgo. Adicionalmente, llama la atención el elevado número de abandonos en los estudios debidos a los eventos adversos serios, en particular falla renal, iritis y neutropenia, que estuvieron asociados con dos (2) muertes en los grupos de pacientes que recibieron el medicamento.

3.1.1.7 CALQUENCE® 100 mg

Expediente : 20149126
Radicado : 20181158966 / 20181267358 / 20191191859
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 100 mg de Acalabrutinib

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Calquence® (Acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que hayan recibido como mínimo un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Acalabrutinib o a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado eventos hemorrágicos serios, incluyendo eventos mortales. Se han reportado eventos de sangrado Grado 3 o mayor, incluyendo gastrointestinal, intracraneal, y epistaxis. No se conoce por completo el mecanismo de los eventos de sangrado. Los pacientes que están recibiendo terapia antiplaquetaria o anticoagulante pueden estar en riesgo incrementado de hemorragia y se deben monitorear para detectar signos de sangrado. Considere el beneficio-riesgo de suspender Calquence® durante al menos 3 días antes y después de cirugía.

Se han reportado infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos fatales e infecciones oportunistas. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarla según sea medicamento apropiado.

Ocurrieron citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se deben monitorear los cuadros hemáticos completos cuando sea médicamente apropiado.

Se han reportado segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinomas no de piel. La segunda neoplasia maligna primaria fue el cáncer de piel.

Se ha reportado fibrilación /flutter auricular Grado 1 o 2 en el 1.3% de los pacientes, y Grado 3 en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad general de Acalabrutinib se basa en datos de 610 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo monoterapia con Acalabrutinib

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

a una dosis que varió desde 100 mg dos veces al día hasta 200 mg dos veces al día. Se ha estudiado la LCM en 124 pacientes a una dosis de 100 mg dos veces al día.

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado reportadas en pacientes que están recibiendo Acalabrutinib fueron cefalea, equimosis, diarrea, náuseas, y erupción cutánea. La mayoría de reacciones adversas reportadas fueron de severidad Grado 1 o 2.

Las reacciones adversas Grado ≥ 3 reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia (9.3%), anemia (7%), y neumonía (5.7%).

Se reportaron reducciones e interrupciones de la dosis debido a eventos adversos en el 2.5% y 33.4% de los pacientes, respectivamente. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en 6.1% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue de 98.5%.

Lista tabulada de reacciones adversas
Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs, por su sigla en inglés) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Calquence® como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con Acalabrutinib a través del conjunto de datos combinados fue de 14.2 meses.

Las reacciones adversas se catalogan de acuerdo a la clase de sistema orgánico (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones medicamentosas adversas están clasificadas según la frecuencia, ocupando el primer lugar las más reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $<1/1000$); muy rara ($<1/10,000$); desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas en el tratamiento con Acalabrutinib

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de Grado CTCAE $\geq 3^{\dagger}$
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (38.4%)	2.1%
	Náuseas	Muy frecuente (23.1%)	1.5%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14.9%)	-
	Vómito	Muy frecuente (13.9%)	1.1%
	Dolor abdominal*	Muy frecuente (12.0%)	1.5%
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente (42.3%)	1.3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (8.0%)	0.5%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Moretones*	Muy frecuente (39.3%)	-
	Erupción cutánea*	Muy frecuente (21.1%)	0.5%
Trastornos vasculares	Hemorragia/Hematoma*	Muy frecuente (11%)	1.3%

Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03.

*ADRs basados en agrupación de PTs individuales.
Dolor abdominal: Cualquier PT que contenga ‘dolor abdominal’
Moretones: Cualquier PT que contenga ‘equimosis’, ‘contusión’, ‘petequias’, o ‘equimosis’
Erupción cutánea: Cualquier PT que contenga ‘erupción cutánea’
Hemorragia/Hematoma: Cualquier PT que contenga ‘hemorragia’ o ‘hematoma’
[†]Todos los eventos fueron Grado 3, excepto uno Grado 4, hemorragia intracraneal, y uno Grado 5, hematoma intracraneal.

Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	CIOMS/ Frecuencia de Grado CTCAE 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en los resultados de pruebas presentadas como cambios en el grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy frecuente (46.1%)	22.1%
	Hemoglobina disminuida	Muy frecuente (40.7%)	10.7%
	Plaquetas disminuidas	Muy frecuente (31%)	7.5%

Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03

Poblaciones especiales

Ancianos

Ochenta (64.5%) de los 124 pacientes con LCM en estudios clínicos de CALQUENCE® tenían 65 años de edad o eran mayores, y 32 pacientes (25.8%) tenían 75 años de edad o eran mayores. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes con edad ≥ 65 años y menores.

Interacciones:

Sustancias activas que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de un inhibidor de CYP3A potente, itraconazol (200 mg una vez al día una vez al día por 5 días) a 17 sujetos sanos incrementó la Cmáx y el AUC de acalabrutinib 3.7 veces y 5.1 veces, respectivamente. Al tener en cuenta el acalabrutinib y su metabolito activo, simulaciones farmacocinéticas basadas fisiológicamente (PBPK) con inhibidores potentes, moderados y débiles de CYP3A, no se muestra un cambio significativo en el AUC total de los componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos que no inhiban en forma potente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE se deben monitorear más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A, rifampicina (600 mg por 9 días) a 24 sujetos sanos, redujo la Cmáx y AUC de acalabrutinib un 68% y 77%, respectivamente. Al tener en cuenta el acalabrutinib y su metabolito activo, las simulaciones PBPK con inductores potentes de CYP3A (carbamazepina y rifampicina) mostraron una reducción de 21-51% en AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución de 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de la actividad del CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St. John's wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

Acalabrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con solubilidad disminuida a mayor pH. En sujetos sanos, la coadministración de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo un 53% el AUC de acalabrutinib. La coadministración de un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días), disminuyó un 43% el AUC de acalabrutinib.

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere tratamiento con agente reductor de ácido, considere la posibilidad de usar un antagonista de receptor H₂ (por ej., ranitidina o famotidina) o un antiácido (por ej., carbonato de calcio). Para uso con antiácidos, separe la dosificación 2 horas como mínimo. Para los antagonistas de receptor H₂, tome Calquence® 2 horas antes de tomar el antagonista de receptor H₂.

Debido al efecto duradero de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis de estos agentes no elimine la interacción con Calquence®.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ser alteradas por Calquence®

Sustratos de CYP3A

Con base en datos in vitro y modelación de PBPK, no se espera una interacción clínicamente significativa con sustratos de CYP a la dosis recomendada

Efectos de acalabrutinib sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede incrementar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

Efecto del alimento en acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida con alto contenido de grasa y calorías no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó un 73% y el T_{máx} se retrasó 1-2 horas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Calquence® debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de tratamientos anticáncer.

Posología

La dosis recomendada de Calquence® es de 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Las dosis deben estar separadas aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con Calquence® se debe continuar hasta que ocurra progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de Calquence® por más de 3 horas, debe recibir instrucción de tomar la siguiente dosis a su hora programada con regularidad. No se deben tomar cápsulas adicionales de Calquence® para reponer una dosis omitida.

Ajustes de la dosis

Reacciones adversas:

En la Tabla 1 se presentan las modificaciones recomendadas de la dosis de Calquence® para reacciones adversas Grado ≥ 3 .

Interrumpa temporalmente el tratamiento con Calquence® para manejar una reacción adversa Grado ≥ 3 no hematológica relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al resolverse la reacción adversa a Grado 1 o nivel inicial (recuperación), reinicie Calquence® según lo recomendado en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1ª y 2ª	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
3ª	Reiniciar a 100 mg diariamente
4ª	Descontinuar CALQUENCE

*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03.

Manejo de interacciones medicamentosas potenciales con Acalabrutinib

En la Tabla 2 se presentan las modificaciones recomendadas de la dosis de Calquence® para interacciones medicamentosas potenciales.

Tabla 2. Ajustes de la dosis recomendados para interacciones medicamentosas potenciales

Manejo de interacciones medicamentosas potenciales con Acalabrutinib	
Inhibidores Fuertes de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser usados por un corto periodo de tiempo (por ejemplo, antiinfecciosos hasta por siete días), interrumpa CALQUENCE.
Inhibidores Moderados de CYP3A	Disminuir la dosis de Calquence a 100 mg por día cuando se coadministra con un inhibidor moderado de CYP3A
Inductores fuertes de CYP3A	Evitar el uso concomitante Si no es posible evitarlo, aumente la dosis de acalabrutinib a 200 mg dos veces al día cuando se coadministra con un inductor fuerte de CYP3A
Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante
Antagonistas del receptor H2	Tomar CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista del receptor H2
Antiacidos	Separar la dosificación por al menos 2 horas

Método de administración

Calquence® se debe deglutir entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Calquence® se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver ni abrir.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos (≥ 65 años)
No se requiere ajuste de la dosis según la edad

Daño renal
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1.73m2 según lo calculado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de Calquence® en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1.73m2) o con enfermedad renal terminal.



Daño hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño hepático leve a moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1.5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier valor de la AST). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de Calquence® en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total 3-10 veces el ULN y cualquier valor de AST).

Poblaciones pediátricas y adolescentes

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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. 2019020316 con el fin de:

Que se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2019020316 de 24 de Mayo de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la solicitud de concesión de la evaluación farmacológica para Calquence ® 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, por cuanto considera que es necesario conocer los estudios fase III en curso para establecer el real balance riesgo beneficio del producto.

3.1.1.8 ALUNBRIG®

Expediente : 20156432

Radicado : 20181264326 / 20191073085 / 20191194651

Fecha : 03/10/2019

Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Brigatinib

Cada tableta recubierta contiene 90mg de Brigatinib

Cada tableta recubierta contiene 180mg de Brigatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CPCNP Avanzado positivo para ALK - sin tratamiento anterior dirigido a ALK: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con Crizotinib: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas pulmonares

En pacientes tratados con Brigatinib pueden ocurrir reacciones adversas pulmonares graves, potencialmente mortales y fatales, incluidas aquellas con características compatibles con la EPI/neumonitis. La mayoría de las reacciones adversas pulmonares se observaron dentro de los primeros 7 días de tratamiento. Las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. El aumento de la edad y el intervalo más corto (menos de 7 días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de Brigatinib se asociaron de modo independiente con una mayor tasa de estas reacciones adversas pulmonares. Estos factores deben considerarse al iniciar el tratamiento con Brigatinib. Algunos pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento con Brigatinib.

Se debe vigilar a los pacientes en relación con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran (por ejemplo, disnea, tos, etc.), especialmente en la primera semana de tratamiento. La evidencia de neumonitis en cualquier paciente con empeoramiento de los síntomas respiratorios debe investigarse con prontitud. Si se sospecha neumonitis, se debe suspender Brigatinib y se debe evaluar el paciente por otras causas de síntomas (por ejemplo, embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y se debe modificar la dosis en consecuencia.

Hipertensión

La hipertensión ha ocurrido en pacientes tratados con Brigatinib. La presión arterial debe controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las directrices estándar para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca debe controlarse con más frecuencia en los pacientes si no se puede evitar el uso concomitante de un medicamento que se sabe que causa bradicardia. Para la hipertensión grave ($\geq$ Grado 3), Brigatinib se debe retener hasta que la hipertensión se haya recuperado al Grado 1 o al valor basal. La dosis debe modificarse en consecuencia.

Bradicardia

La bradicardia ha ocurrido en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe tener precaución al administrar Brigatinib en combinación con otros agentes que causan bradicardia. La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben controlarse regularmente.

Si ocurre bradicardia sintomática, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causan bradicardia. Tras la recuperación, la dosis debe modificarse en consecuencia. En caso de bradicardia potencialmente mortal, si no se identifica una medicación concomitante contribuyente o en caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib.

Disturbio visual

Se han presentado reacciones adversas por disturbios visuales en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier síntoma visual. Para los síntomas visuales nuevos o que empeoran, se debe considerar una evaluación oftalmológica y una reducción de la dosis.

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

Se han presentado aumentos de CPK en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe recomendar a los pacientes que informen sobre cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables.

Los niveles de CPK deben controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. Basado en la gravedad de la elevación de CPK, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Elevación de la enzima pancreática

Se han presentado elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con Brigatinib. La lipasa y amilasa deben controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. Basado en la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Hiperglucemia

Se han presentado elevaciones de glucosa sérica en pacientes tratados con Brigatinib. La glucosa sérica en ayunas debe evaluarse antes del inicio de Brigatinib y controlarse periódicamente a partir de entonces. Los medicamentos antihiper glucémicos deben iniciarse u optimizarse según sea necesario.

Si no se puede lograr un control adecuado de la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, se debe suspender Brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiperglucemia; tras la recuperación, se puede considerar la reducción de la dosis de Brigatinib o puede suspenderse de modo permanente.

Toxicidad embriofetal

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos clínicos sobre el uso de Brigatinib en mujeres embarazadas.

Awise a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo usar un anticonceptivo no hormonal efectivo durante el tratamiento con Brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo para que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Brigatinib.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron a partir de tres ensayos clínicos:

- Estudio 301 (ALTA 1L): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir Brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n=137) o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n=138).
- Estudio 201 (ALTA): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes tratados con Brigatinib con ALK + CPCNP que previamente progresó con crizotinib. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir Brigatinib, ya sea 90 mg una vez al día de forma continua (régimen de 90 mg, n = 112) o 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n = 110).
- Estudio 101: un ensayo abierto, multicéntrico de aumento/expansión de dosis de fase 1/2 en pacientes con tumores malignos avanzados.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas en pacientes ($\geq 25\%$) tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg fueron aumento de AST (65,7%), aumento de CPK (63%), hiperglucemia (55,1%), hiperinsulinemia (50%), aumento de lipasa (49,3%), diarrea (47,8%), aumento de ALT (45,6%), aumento de amilasa (44,2%), anemia (42%), náuseas (38%), fatiga (37,2%), aumento de fosfatasa alcalina (36,5%), aumento de APTT (35,5%), disminución del recuento de linfocitos (35%), hipofosfatemia (33,9%), tos (32,8%), erupción cutánea (32,1%), cefalea (29,9%), mialgia (29,2%), disnea (25,5%) y vómitos (25,2%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en el 2% o más de los pacientes en el régimen de 180 mg, además de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia, incluyeron neumonía (6,2%), neumonitis (5,1%) y disnea (2,9%).

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) que llevaron a la interrupción de Brigatinib ocurrieron en el 11,7% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAET más frecuentes (que ocurrieron en ≥2 pacientes que recibieron el régimen de 180 mg), aparte de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia que llevaron a la interrupción de Brigatinib, fueron neumonitis 3,3% y neumonía 1,5%.

Los EAETs que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 28,1% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAETs que llevaron a una reducción de la dosis los que ocurrieron en ≥2% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg fueron aumento de CPK en sangre 7,7%, aumento de lipasa 3,6%, erupción cutánea 2,9% y amilasa 2,2%.

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuente (≥ 1/1,000 a <1/100); raro (≥ 1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274)

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía †, ### (14%)	
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonía † (4.7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido. (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos dsminuido (10%).	Recuento de linfocitos disminuido (12%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (8%).	Aumento de APTT (2,2%) Anemia (1,5%)
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido (0.7%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia (55%) Hiperinsulinemia ‡(50%) Hipofosfatemia (34%) Hipomagnesemia (21%) Hiponatremia (19%) Hipercalcemia (18%) Hipopotasemia (17%) Disminución del apetito (16%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (5,8%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (2,9%) Disminución del apetito (1,1%)
	Poco		Hipopotasemia (0.7%)

	Frecuente		
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (8,4%)	

Las RAM incluidas como términos preferentes se basan en MedDRA versión 20.0.
Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018
APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201
CPK aumentó la frecuencia en base a los Estudios 201 y 301
* Las frecuencias para los términos de RAM asociados a los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron con base en la frecuencia de los cambios de laboratorio anormales desde la línea de base.
† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección pulmonar, neumonía criptocócica
‡Grado no aplicable
§ Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, malestar en la cabeza, migraña, dolor de cabeza por tensión
Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía
**Incluye percepción visual de la profundidad alterada, catarata, ceguera al color adquirida, diplopía, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, deterioro visual, desprendimiento del vítreo, flotadores vítreos, amaurosis fugax
†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia
‡‡Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.
§§Incluye disnea, disnea de esfuerzo.
##Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
*** Incluye diarrea
††† Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico
‡‡‡Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, ampollas en la mucosa oral
§§§ Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, dermatitis, dermatitis alérgica, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción por el medicamento, erupción cutánea tóxica
Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, molestias musculoesqueléticas
****Incluye astenia, fatiga.
†††† Incluye edema de párpado, edema facial, edema periférico, edema periorbital, cara inflamada, edema generalizado, hinchazón periférica
‡‡‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares

En ALTA 1L, el 2,9% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado de EPI/neumonitis al inicio del tratamiento (en 8 días), con reacciones adversas pulmonares de grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes. No hubo reacciones adversas pulmonares fatales. Además, el 0,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.
En ALTA, se presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluidas la EPI/neumonitis, neumonía y disnea, al inicio del tratamiento (dentro de los 9 días, mediana de inicio: 2 días) en el 6,4% de los pacientes; 2,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía mortal. Tras las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, se interrumpió el tratamiento con Brigatinib y luego se reinició o se redujo la dosis. Además, el 2,3% de los pacientes presentaron neumonitis más adelante en el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3.

Hipertensión

Se reportó hipertensión en el 25% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg y el 10% tenía hipertensión de Grado 3. La reducción de la dosis para la hipertensión ocurrió en el 1,1% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Bradicardia

Se reportó bradicardia en el 6,6% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. Se reportarán frecuencias cardíacas de menos de 50 latidos por minuto (lpm) en el 7,7% de los pacientes con el régimen de 180 mg.



Disturbio visual

Se reportaron reacciones adversas de disturbio visual en el 14% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. De estos, se informaron tres reacciones adversas de grado 3 (1,1%), incluidos edema macular (1) y catarata (2).

La reducción de la dosis para el disturbio visual ocurrió en dos pacientes (0,7%) en el régimen de 180 mg.

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

En ALTA 1L y ALTA, se informaron aumentos de la creatina fosfocinasa (CPK) en el 63% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. La incidencia de las elevaciones de CPK de grado 3-4 fue del 13,8%. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de CPK fue de 27 días. La reducción de la dosis para la elevación de CPK ocurrió en el 7,7% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Elevaciones de las enzimas pancreáticas

Se informaron elevaciones de amilasa y lipasa en el 44% y el 49% de los pacientes tratados con Brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para las elevaciones a los grados 3 - 4, las incidencias de amilasa y lipasa fueron del 7,3% y 13%, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de amilasa y lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente.

La reducción de la dosis para la elevación de lipasa y amilasa ocurrió en el 3,6% y en el 2,2% de los pacientes, respectivamente, en el régimen de 180 mg.

Hiperglucemia

El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes presentaron hiperglucemia. Hiperglucemia de grado 3 ocurrió en 6,6% de los pacientes.

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

Interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, tricina de dominicina), antifúngicos (por ejemplo, cetoconazol, voriconazol) y nefazodona deben evitarse. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de Brigatinib se debe reducir en aproximadamente un 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de suspender un inhibidor fuerte de CYP3A, se debe reanudar el Brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A.

No se requiere un ajuste de dosis para Brigatinib en combinación con inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, diltiazem y verapamil). Los pacientes deben vigilarse estrechamente cuando Brigatinib se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A.

La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Brigatinib y deben evitarse.

Inhibidores de CYP2C8



No se requiere ajuste de dosis para Brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP

No se requiere ajuste de dosis para Brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp y de BCRP.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina y nafcillina.

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X de pregnano).

Sustratos transportadores

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K in vitro.

La administración conjunta de Brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1K y MATE2K puede aumentar sus concentraciones plasmáticas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pruebas para ALK

Es necesario un ensayo de ALK validado para la selección de pacientes con CPCNP ALK positivo. El estado CPCNP ALK positivo se debe establecer antes del inicio del tratamiento con Brigatinib.

Dosificación

La dosis inicial recomendada de Brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego de 180 mg una vez al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico. ^[9]

Si se olvida una dosis de Brigatinib o si ocurren vómitos después de administrar una dosis, no debe administrarse una dosis adicional y la siguiente dosis de Brigatinib debe administrarse a la hora programada. ^[10]

Ajustes de la dosis ^[11]

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/o la reducción de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individual.

Los niveles de reducción de la dosis de Brigatinib se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

Dosis	Niveles de Reducción de la dosis		
	Primera	Segunda	Tercera
90 mg una vez al día (primeros 7 días)	Reducir a 60 mg una vez al día.	Suspender permanentemente	NA*
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día.	Reducir a 90 mg una vez al día.	Reducir a 60 mg una vez al día.

*No aplica

Suspender de forma permanente Brigatinib si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. Si se interrumpe Brigatinib durante 14 días o más por razones distintas a las reacciones adversas, el tratamiento debe reanudarse a 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentar la dosis previamente tolerada.

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de Brigatinib para el tratamiento de reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de Brigatinib para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia	• Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado ≤ 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis

	más intensiva que la indicada anteriormente)	más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	- Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. - Si la hipertensión de grado 4 se repite, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		- Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib en la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. - Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	- Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente. - Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. - Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 ($>5,0 \times$ LSN)	- Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. - Si la elevación de CPK de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 ($> 10,0 \times$ LSN)	Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 ($> 2,0 \times$ LSN)	- Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ LSN) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. - Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 ocurre, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ LSN) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 ($> 5,0 \times$ LSN)	Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ LSN), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, Brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, Brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Disturbio visual	Grado 2 o 3	Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.

	Grado 4	• Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

* Calificación según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos. Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).
PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = creatina fosfocinasa; LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de Brigatinib en pacientes de 65 años o más sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis para pacientes ancianos. No hay datos disponibles para pacientes mayores de 85 años de edad.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Brigatinib en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Brigatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 90 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min /1,73 m²).

Deterioro de la Función Hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Brigatinib para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 120 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

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. 2019008775 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181264326
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181264326

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191254844 del 19/12/2019.

3.1.1.9 IDELALISIB

Expediente : 20163257
Radicado : 20191092126 / 20191190046
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Idelalisib

Cada tableta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

1. Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) así:

a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,

b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento

2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

No se debe iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.

Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y por citomegalovirus (CMV). Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La duración de la profilaxis posterior al tratamiento se debe basar en el criterio clínico y tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente tales como el tratamiento concomitante con corticosteroides y la neutropenia prolongada

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm^3 .

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior ($\text{ALT/AST} \leq 3$ veces el LSN).

Se debe controlar la ALT, la AST y la bilirrubina total en todos los pacientes cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. Si se observan elevaciones de la ALT y/o la AST de grado 2 ó superior, se deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior.

Diarrea/colitis

Se produjeron casos de colitis grave relacionada con el medicamento, relativamente tarde (meses) con respecto al inicio de la terapia, a veces con agravación rápida, pero se resolvieron en pocas semanas con la interrupción de la dosis del medicamento y tratamiento sintomático adicional (p. ej., medicamentos antiinflamatorios, como budesonida entérica).

La experiencia del tratamiento de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal es muy limitada.

Neumonitis y neumonía organizada

Se han notificado casos de neumonitis y neumonía organizada (algunos con desenlace mortal), con idelalisib. Se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar a los pacientes que presentan acontecimientos pulmonares graves en busca de una causa explicativa. En caso de diagnóstico de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada, se debe iniciar el tratamiento adecuado e interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.



Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ o NET, se debe interrumpir inmediatamente la administración de idelalisib y tratar al paciente en consecuencia.

Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.

Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

Hepatitis crónica

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Idelalisib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti- CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones		
Infecciones (incluidas la neumonía por Pneumocystis jirovecii y las infecciones por CMV)*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las transaminasas	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica	Rara	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		

Aumento de los triglicéridos	Muy frecuente	Frecuente
------------------------------	---------------	-----------

- * Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.
- ** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.
- *** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grados 3 y 4, en los grupos tratados con idelalisib en comparación con los grupos de control de los estudios clínicos con idelalisib. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron infecciones del aparato respiratorio y episodios sépticos.

En muchos casos no se identificó el patógeno; no obstante, entre los patógenos identificados, se encontraban patógenos tanto convencionales como oportunistas, incluida la NPJ y el CMV. Casi todos los casos de NPJ, incluidos los casos mortales, se produjeron en ausencia de profilaxis para la NPJ. Se han producido casos de NPJ después de suspender el tratamiento con idelalisib.

Exantema

El exantema fue por lo general leve o moderado y ocasionó la interrupción del tratamiento en el 1,7 % de los sujetos. En los ensayos 312-0116/0117 y 312-0119, se produjo exantema (notificado como dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso y trastorno cutáneo) en el 28,3 % de los sujetos que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y en el 7,7 % de los sujetos que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab). De estos, el 4,9 % de los que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y el 1,0 % de los que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab) presentaron exantema de grado 3, y ningún sujeto sufrió un acontecimiento adverso de grado 4. El exantema se resolvió habitualmente con tratamiento (p. ej., esteroides tópicos y/u orales, difenhidramina) e interrupción de la dosis en los casos graves.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se han producido casos de SSJ y NET cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol y amoxicilina). El SSJ o la NET aparecieron dentro del mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib Inductores de CYP3A

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUCinf de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia.

Inhibidores de CYP3A/P-gp

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la Cmax y un aumento del 79 % en la AUCinf de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la Cmax y de alrededor del 440 % en la AUCinf del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).

ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		
Inhibidores de la tirosinaquinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		

Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		

Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona Budesonida oral	↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica. Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		

Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		

Sildenafil Tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Sildenafil, tadalafilo	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.
	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib.
		Para la disfunción eréctil:
		Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentraciones	No se debe administrar forma concomitante con (oral) o triazolam.
Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar la de los sedantes/hipnóticos y considerarse una reducción de la dosis.

Sustratos de CYP2C8

In vitro, idelalisib inhibió e indujo CYP2C8, pero se desconoce si esto se traduce en algún efecto in vivo sobre los sustratos de CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp.



La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día.

No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Si un paciente omite una dosis de Idelalisib y han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si un paciente omite una dosis y han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de elevación de grado 3 ó 4 de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Una vez que los valores hayan retornado al grado 1 ó inferior (ALT/AST $\leq$ 3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento. Si el problema recurre, se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio en dosis de 100 mg dos veces al día según el criterio del médico

Diarrea/colitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea/colitis de grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada

Exantema

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm³. Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥500 por mm³ cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a <1.500/mm ³	RAN 500 a <1.000/mm ³	RAN <500/mm ³
Mantener el tratamiento con Idelalisib.	Mantener el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea ≥500/mm ³ y, a continuación, se puede reanudar el tratamiento con Idelalisib en dosis de 100 dos veces al día.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Idelalisib se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que deglutan el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni machacar. El comprimido recubierto con película se puede tomar acompañado o no de alimentos.

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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.1.1.10 VERZENIO

Expediente : 20151785
Radicado : 20181197818 / 20191067714 / 20191183504
Fecha : 19/09/2019
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 100mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 150mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 200mg Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Verzenio está indicado:

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).
- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el ámbito metastásico.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Hepatotoxicidad

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado <3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado <3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

Tromboembolismo Venoso

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por Verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 65 años de edad que recibieron Verzenio en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.



Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea
- Neutropenia
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MONARCH 3: Terapia inicial con Verzenio en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de Verzenio o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de Verzenio y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de Verzenio y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

Tabla 9: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	Verzenio más Anastrozol o Letrozol			Placebo más Anastrozol o Letrozol		
	N=327			N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotrasferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 10: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

Alteración de Laboratorio	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: Verzenio en Combinación con Fulvestrant
Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de Verzenio (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Verzenio en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 11: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						

Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 12: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminitransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico
Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los

pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 13: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueleticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- ^a Incluye astenia, fatiga.
- ^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.
- ^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.
- ^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.
- ^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos



veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasa, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se utilice con Verzenio, consulte la Información para el Médico (para prescribir) para la dosis recomendada del inhibidor de aromatasa que se esté utilizando.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Cuando se utilice como monoterapia, la dosis recomendada de Verzenio es 200 mg por vía oral dos veces al día.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que trague los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las Tablas 4 a 8 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 4: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant o un Inhibidor de Aromatasa	Dosis de Verzenio en Monoterapia
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica	50 mg dos veces al día

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 3	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤2. No se requiere reducción de dosis.
Grado 3 recurrente, o grado 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤2. Reanudar a la siguiente dosis más baja.

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤2. Reanudar a la siguiente dosis más baja, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 6: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤1, suspender la administración hasta la resolución.

	No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq$ 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.

Tabla 7: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE para ALT y AST	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1 ($>$ LSN-3,0 x LSN) Grado 2 ($>$ 3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>$ 5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.
Elevación en AST y/o ALT $>$ 3 x LSN CON bilirrubina total $>$ 2 x LSN, en ausencia de colestasis	Discontinuar Verzenio.
Grado 4 ($>$ 20,0 x LSN)	Discontinuar Verzenio.

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 8: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

Grado CTCAE	Modificación de la Dosis de Verzenio
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis..
Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado $\leq$ 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.
Grado 3 o 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado $\leq$ 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente el inhibidor de aromatasas o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico del inhibidor de aromatasas o de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: 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. 2019033833 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019033833 del 6 de agosto de 2019 que niega la evaluación farmacológica del producto Verzenio y no declara como nueva entidad química el principio activo Abemaciclib. Como consecuencia de lo anterior, el interesado solicita aprobar la evaluación farmacológica del producto Verzenio y declarar como nueva entidad química el principio activo Abemaciclib.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que en el recurso de reposición, el interesado acude a información no allegada en la respuesta a auto ni en la solicitud inicial. La Sala aclara que el recurso de reposición no es la oportunidad para presentar información adicional para evaluación farmacológica, razón por la cual, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4.

En cuanto a la solicitud de protección de datos, la Sala aclara que no se pronunciará hasta que haya una evaluación farmacológica favorable para el producto.

3.1.1.11 STEGLATRO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20146587
Radicado : 20181119713 / 20191000599 / 20191185976

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 23/09/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ertugliflozina

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Ertugliflozina

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al medicamento. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Hipotensión

Ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y se han reportado casos en estudios clínicos con Steglatro®. Steglatro® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglatro® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglatro®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglatro® considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglatro® en situaciones

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Steglatro® incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglatro® y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m2.

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. Steglatro® puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglatro®.

Infecciones Micóticas Genitales

Steglatro® incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de Steglatro®

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. Steglatro® se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a Steglatro® con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de Steglatro® (N= 519), 15 mg de Steglatro® (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Steglatro®

Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	STEGLATRO® 15 mg %	STEGLATRO® 5 mg %	Placebo %
	N= 510	N= 519	N= 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	12.2	9.1	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	4.2	3.7	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.4	2.7	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.2	1.0	0.2

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.0	1.3	0.2

- * Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de STEGLATRO® (N=252), 15 mg de STEGLATRO® (N=245).
- † Incluye: balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de STEGLATRO® (N=267), 15 mg de STEGLATRO® (N=265).
- ‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.
- § Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

Steglatro® ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m2). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con Steglatro® en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Steglatro® también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con Steglatro® y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de Steglatro® se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con Steglatro®.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 519	N = 510	N = 515
Cambio a la Semana 6		88.2	89.0	89.5
	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
Cambio a la Semana		N = 499	N = 492	N = 496
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-2.7	-3.1	-0.3
	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

26	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Glimepirida
Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
		Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52 *		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana 54)		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	0.5	1.9	1.8

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia
 En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglatro® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con	STEGLATRO® 5 mg (N = 207)	STEGLATRO® 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de	STEGLATRO® 5 mg (N = 448)	STEGLATRO® 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 250)	STEGLATRO® 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 148)	STEGLATRO® 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		



* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con Steglatro® y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con Steglatro® y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Pruebas de Laboratorio

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con Steglatro®. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de Steglatro® y 15 mg de STEGLATRO®, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de Steglatro®, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de Steglatro® y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.



Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Steglatro® se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Steglatro®.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis inicial recomendada de Steglatro® es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de Steglatro® una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glucémico adicional.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglatro®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglatro® y de forma periódica después.

No se recomienda el inicio de Steglatro® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFRs) menor a 45 mL/min/ 1.73 m².

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleran 5 mg de Steglatro®, titular Steglatro® a 15 mg una vez al día, ya que 15 mg proporcionaron reducciones clínicamente significativas en la HbA1c.

Descontinúe Steglatro® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa contra la Resolución No. 2019016603 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019016603 del 07 de mayo del 2019, y en su lugar, el interesado solicita se resuelva de manera suficiente, clara, precisa, congruente y consecuente el recurso de reposición y revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2018046806 de 2018, en el

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

cual se niega la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 para el producto: Steglatro® Tabletás Recubiertas.

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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 LIBTAYO 50mg/mL

Expediente : 20158475
Radicado : 20191025726 / 20191075931 / 20191136720
Fecha : 18/07/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 7mL contiene 50mg/mL de Cemiplimab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:
Libtayo es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes respecto a los cuales existan sospechas de neumonitis con estudios radiográficos y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día (grado 2) o de 2 a 4 mg/kg al día (grado 3 o mayor o grado 2 moderado recurrente) de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para una neumonitis moderada (grado 2). Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de reducir gradualmente la dosis de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para neumonitis grave (grado 3), con riesgo de mortalidad (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 13 (2,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con neumonitis de grado 5, y 4 (0,7 %) pacientes con neumonitis de grado 3. La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 7 (1,3 %) de 534 pacientes. Entre los 13 pacientes con neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 7 días a 7,4 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 25 días (intervalo: de 5 días a 4,9 meses). Once pacientes (2,1 %) recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 7 días (intervalo: de 1 día a 4,7 meses). 9 (69,2 %) de los 13 pacientes se habían aliviado de la neumonitis al momento del corte de datos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y maneje con modificaciones al tratamiento, agentes antidiarreicos y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides en el caso de diarrea o colitis de grado 2 o superior. Suspenda Libtayo para diarrea o colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la diarrea o la colitis mejora o se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Suspenda de manera permanente Libtayo en el caso de diarrea o colitis con riesgo de mortalidad (grado 4) o grave recurrente (grado 3).

La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 5 (0,9 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 5 pacientes con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 4,5 meses) y la duración media de la diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario fue de 23 días (intervalo: de 4 días a 3,0 meses). Tres pacientes (0,6 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 28 días (intervalo: de 12 días a 2,0 meses). 3 (60 %) de los 5 pacientes se habían aliviado de la diarrea o la colitis relacionada con el sistema inmunitario al momento del corte de los datos.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar resultados anormales en pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo, y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para hepatitis de grado 2 (AST o ALT > 3 y ≤ 5 x ULN o bilirrubina total $> 1,5$ y ≤ 3 x ULN) o superior. Suspenda Libtayo para una hepatitis moderada (grado 2) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez finalizada la reducción gradual de la dosis de corticosteroides. Interrumpa de manera permanente para hepatitis relacionada con el sistema inmunitario grave (grado 3 con AST o ALT > 5 x ULN o bilirrubina total > 3 x ULN) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 11 (2,1 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 5, 1 (0,2 %) paciente de grado 4, y 9 (1,7 %) pacientes de grado 3. La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en un 0,9 % (5/534) de los pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez (1,9 %) pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). 8 (72,7 %) de los 11 pacientes se habían aliviado de la hepatitis al momento del corte de los datos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo.

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Pueden aparecer trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento, y según se indique con base en la evaluación clínica. Maneje a los pacientes con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado), así como con modificaciones al tratamiento. Inicie la gestión médica para el control del hipertiroidismo. Suspenda Libtayo para trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo cuando los trastornos tiroideos regresen al grado 0 a 1 o cuando de otro modo sean estables clínicamente.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo ocurrió en 32 (6,0 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipotiroidismo. Entre los 32 pacientes con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 13,7 meses) y la duración media fue de 5,2 meses (intervalo: de 1 día a 13,4 meses). El hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario se resolvió en 3 (9,4 %) de los 32 pacientes.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo ocurrió en 8 (1,5 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipertiroidismo de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipertiroidismo. Entre los 8 pacientes con hipertiroidismo, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (intervalo: de 28 días a 5,7 meses) y la duración media fue de 1,4 meses (intervalo: de 8 días a 4,7 meses). El hipertiroidismo se resolvió en 3 (37,5 %) de los 8 pacientes.

Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides, así como terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 1 (0,2 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo. El evento se clasificó como hipofisitis de grado 3.

Insuficiencia suprarrenal

Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides y terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 2 (0,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal no condujo a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 2 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 10,9 meses (intervalo: de 10,4 meses a 11,5 meses) y la duración media fue de 3,4 meses (intervalo: de 1,8 meses a 5,1 meses). Uno de los 2 pacientes se trató con corticosteroides sistémicos. El paciente recibió una dosis alta de corticosteroides durante 1 día.

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia, así como signos y síntomas de diabetes, y maneje con antihiperglucémicos orales o insulina, así como con modificaciones al tratamiento. Suspenda Libtayo y administre antihiperglucémicos o insulina en pacientes con hiperglucemia grave o con riesgo de mortalidad (grado ≥ 3). Reanude Libtayo cuando se logre un control metabólico con el reemplazo con insulina o antihiperglucémicos.

Ocurrió una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 1 en 4 (0,7 %) de 534 pacientes, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 4 y 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 1 paciente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluida la erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con resultados mortales). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas sobre sospechas de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana, graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Suspenda Libtayo para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana o graves (grado 3). Reanude si la reacción adversa cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, interrumpa Libtayo y remita al paciente a una atención especializada para su evaluación y tratamiento. Suspenda de manera permanente Libtayo para reacciones adversas cutáneas con riesgo de mortalidad (grado 4) o si se confirma el SJS o TEN.

Han ocurrido casos de SJS/TEN/estomatitis, incluso TEN mortales, después de 1 dosis de Libtayo en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH), y que recientemente se expusieron a antibióticos que contienen sulfas. Maneje a los pacientes inmediatamente con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides tal como se ha descrito anteriormente. Ocurrieron reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario en 9 (1,7 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 6 (1,1 %) pacientes con grado 3. Las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario no condujeron a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 9 pacientes con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,1 mes (intervalo: de 2 días a 3,7 meses) y la duración media fue de 2,3 meses (intervalo: de



29 días a 9,2 meses). Ocho pacientes (1,5 %) con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 13,5 días (intervalo: de 7 días a 2,5 meses). 6 (66,7 %) de 9 pacientes se habían aliviado al momento del corte de los datos.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se ha observado en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para el grado 2. Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para nefritis grave (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 3 (0,6 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La nefritis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 3 pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la duración media de nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). Los 3 pacientes se habían aliviado de nefritis al momento del corte de los datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mortales y graves con Libtayo. Estas reacciones relacionadas con el sistema inmunitario pueden incluir cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones relacionadas con el sistema inmunitario inicialmente se manifiesta durante el tratamiento con Libtayo; sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de Libtayo.

En relación con sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, evalúe para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y para eliminar otras causas. Administre con modificaciones al tratamiento, con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado clínicamente) y con corticosteroides. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente Libtayo, administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, y, si corresponde, inicie la terapia de reemplazo hormonal. Cuando mejore a grado 1 o menos, comience a disminuir gradualmente los corticosteroides. Reanude el tratamiento con Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente Libtayo para reacciones adversas con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves recurrentes (grado 3), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 que duren 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías), o de no ser posible la reducción de la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1 % de los 534 pacientes tratados

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Libtayo: 2 (0,4 %) meningitis (1 de grado 4 y 1 de grado 3), 1 (0,2 %) encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), 1 (0,2 %) artritis (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Guillain-Barré (grado 3), 1 (0,2 %) encefalitis (grado 3), 1 (0,2 %) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (grado 2), 1 (0,2 %) inflamación del sistema nervioso central (grado 2), 1 (0,2 %) miocarditis autoinmunitaria (grado 3), 1 (0,2 %) púrpura trombocitopénica inmunitaria (grado 2), 2 (0,4 %) mialgia (grado 3), 1 (0,2%) síndrome de Sjögren (grado 2), 1 (0,2 %) vasculitis (grado 2) y 1 (0,2 %) miastenia gravis (grado 2). Un evento adicional de miastenia gravis de grado 4 ocurrió en un paciente con exposición previa a idelalisib que participaba en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH). El paciente también experimentó miositis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Libtayo puede provocar reacciones relacionadas con la infusión graves o con riesgo de mortalidad. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y maneje con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión e interrumpa de forma permanente Libtayo para reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) en 1 (0,2 %) de 534 pacientes tratados con Libtayo. El paciente interrumpió el tratamiento y se recuperó de las reacciones relacionadas con la infusión.

Reacciones adversas:

Los datos descritos en la sección advertencias y precauciones muestran la exposición a Libtayo en 534 pacientes en estudios clínicos no controlados. Esto incluyó a 98 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) (ganglionar o a distancia) metastásico (CSCC metastásico), 65 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo localmente avanzado (CSCC localmente avanzado) y 371 pacientes con otras neoplasias malignas sólidas avanzadas. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Libtayo en los 163 pacientes con CSCC avanzado (CSCC metastásico y CSCC localmente avanzado) en el estudio 1423 y en el estudio 1540. Los pacientes en ambos estudios recibieron Libtayo como infusión intravenosa durante 30 minutos, hasta la progresión inequívoca de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento programado. El estudio 1423 fue un estudio abierto, multicéntrico en 397 pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados. Se incluyeron 16 pacientes con CSCC metastásico y 10 pacientes con CSCC localmente avanzado. El estudio 1540 fue un estudio abierto, multicéntrico en el que había inscritos 137 pacientes con CSCC metastásico o CSCC localmente avanzado al momento del corte de los datos. En los pacientes con CSCC avanzado, la duración media de exposición a Libtayo fue de 20 semanas (intervalo: de 3 días a 71 semanas).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 71,0 años (intervalo: de 38 a 96), 84,7 % de sexo masculino, 96,3 % de raza blanca, puntaje de desempeño según el ECOG de 0 (44,2 %) o 1 (55,8 %) y el 42,9 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 terapia contra el cáncer y 73,0 % había recibido radioterapia anteriormente.

Libtayo se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 8 (4,9 %) pacientes; la única reacción adversa que resultó en la interrupción permanente del tratamiento en más de 1 paciente fue la neumonitis. Hubo reacciones adversas graves en 13 (8 %) pacientes. La única reacción adversa grave que se produjo en más de 1 paciente fue la neumonitis. No hubo reacciones adversas de grado 4. Las reacciones adversas de grado 3

reportadas en más de 1 paciente fueron hepatitis, erupción cutánea, aumento de aspartato aminotransferasa y neumonitis. En la Tabla 2 se resume la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que reciben Libtayo.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CSCC avanzado que recibieron Libtayo

Reacciones adversas SOC/ TP	Libtayo N=163	
	Todos los Grados N (%)	Grado 3 - 4 N (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	32 (19,6)	2 (1,2)
Prurito ^b	17 (10,4)	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^c	20 (12,3)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^d	34 (20,9)	1 (0,6)
Trastornos en el sistema musculo-esquelético y tejido conjuntivo		
Mialgia	4 (2,5)	1 (0,6)
Artritis	2 (1,2)	1 (0,6)
Pruebas complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	8 (4,9)	1 (0,6)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6 (3,7)	2 (1,2)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	3 (1,8)	0
Aumento de creatinina en sangre	3 (1,8)	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12 (7,4)	0
Hipertiroidismo	3 (1,8)	0
Insuficiencia suprarrenal	1 (0,6)	1 (0,6)
Hipofisitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1 (0,6)	0
Meningitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	6 (3,7)	2 (1,2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción relacionada con la infusión	7 (4,3)	0
Síndrome de Sjögren	1 (0,6)	0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis	3 (1,8)	3 (1,8)
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis	1 (0,6)	0
Trastornos cardíacos		
Miocarditis autoinmunitaria	1 (0,6)	1 (0,6)

^aErupción es un término compuesto que incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción en la piel.
^bPrurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.
^cDiarrea es un término compuesto que incluye colitis y diarrea.
^dFatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

Inmunogenicidad
Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con Libtayo. Aproximadamente el 1,3 % de los 398 pacientes desarrolló anticuerpos a cemiplimab surgidos durante el tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron de bajo a moderado y ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes. Ninguno de los pacientes con CSCC desarrolló anticuerpos que surgieran del tratamiento.

Aproximadamente el 0,3 % de los 398 pacientes tuvo respuestas persistentes a los anticuerpos, que se definen por tener al menos 2 muestras consecutivas positivas después del inicio con al menos 16 semanas de separación.

En los pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab, no hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado. La presencia de ADA no se asoció con eventos adversos significativos o EArSi (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario).

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacción farmacológica de naturaleza farmacocinética con cemiplimab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis recomendada de Libtayo es de 350 mg (cada 3 semanas) administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.
El tratamiento podrá continuarse mediante la progresión inicial medible de la enfermedad hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.
No se recomienda ninguna reducción de la dosis. Podría ser necesario el retraso de la administración de la dosis o su interrupción en función de la tolerabilidad y seguridad individuales. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones al tratamiento recomendadas en relación con las reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Neumonitis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día y hasta 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	Grado 3 o 4 o Grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 2 mg/kg al día a 4 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Colitis	Grado 2 o 3	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la colitis o la diarrea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT > 3 y ≤ 5 × ULN o bilirrubina total > 1,5 y ≤ 3 × ULN	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez concluida la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN o bilirrubina total > 3 × ULN	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según se indique clínicamente
		Reanude Libtayo cuando el hipotiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el tratamiento sintomático

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
		Reanude Libtayo cuando el hipertiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipofisitis	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis y el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es clínicamente estable	
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es estable clínicamente	
Diabetes mellitus tipo 1	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Suspenda Libtayo	Iniciar el tratamiento con antihiper glucémicos según esté indicado clínicamente
		Reanude Libtayo cuando la diabetes mellitus regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 con una duración de más de 1 semana, grado 3 o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o SJS o TEN confirmado	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Reacciones cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario u otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con tratamiento previo de idelalisib	Grado 2	Suspenda Libtayo	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea u otra reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (sin incluir endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Nefritis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (incluidas, entre otros, meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, inflamación del sistema nervioso central,	Signos o síntomas clínicos moderados o graves de una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que no se describe arriba	Suspenda Libtayo	Inicie tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	– Reacción adversa con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías)	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
miocarditis autoinmunitaria, y púrpura trombocitopénica inmunitaria, mialgia, síndrome de Sjögren, vasculitis, miastenia gravis) ^b	– Reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario grave y recurrente de grado 3 – Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 con una duración de 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías) – Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas		de una reducción gradual de la dosis
Reacción relacionada con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión	Inicie tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal.

^a La toxicidad se clasifica según los Criterios comunes para la terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

^b Valores observados con Libtayo o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Libtayo en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Niños y adolescentes

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Libtayo en niños de 0 a 18 años.

Geriatría

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores (≥ 75 años).

Terapia concomitante

No aplica.

Administración



- Se debe administrar Libtayo mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contiene un filtro estéril, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micrones a 5 micrones).

No se deben coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

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. 2019006189 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191025726
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191025726

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada por el interesado no da respuesta satisfactoria a lo solicitado por la Sala en cuanto a seguridad y eficacia y no despeja las dudas planteadas. Lo anterior, teniendo en cuenta que los estudios clínicos aun se encuentran en curso y corresponden a estudios fase II cuyos resultados aún no son suficientes para garantizar las ventajas o real utilidad sobre las terapias disponibles.

Por lo anterior, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.2.2 PASURTA

Expediente : 20163321
Radicado : 20191093071 / 20191169178
Fecha : 30/08/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Individuos sensibles al látex

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El capuchón extraíble de la jeringa/pluma precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,7%/2,0%) y prurito (1,0%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^a	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección ^b	Frecuente
^a Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. ^b Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. No hubo ningún caso de abandono debido a las reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.



Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Cada dosis de 140 mg se administra mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Forma de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente). Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Pluma precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la pluma precargada de Pasurta. Cada pluma precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191093071

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera el interesado debe aclarar su solicitud por cuanto la evaluación farmacológica ya fue conceptuada en Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

Adicionalmente, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.3 ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994
Radicado : 20181231577 / 20191118213
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan cómo mínimo: 2mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isoza* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:

Solución parenteral de pequeño volumen (viales)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

El Antiveneno Anticoral Polivalente del INS está indicado en el manejo del accidente ofídico causado por la serpiente coral de las siguientes especies:

Para las zonas Andina, Atlántica y Pacífica, especies: *Micrurus dumerilii*: coral, coralilla, coral capuchina y *Micrurus mipartitus*: cabeza de chocho, candelilla, coral cabeza de chocho, coral rabo de ají, coral rabo de candela, gargantilla, matagatos, mataganado.

Para la zonas de la Orinoquia y Amazonía especies: *Micrurus isozonus*: coral de franjas iguales, culebra coral, acaví (tribu Guahibo), huayamacaicha (tribu Cuiva) y *Micrurus surinamensis*: coral de agua.

Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antimicrúrico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El antiveneno anticoral del INS debe ser aplicado en infusión intravenosa.
- Debe administrarse solamente cuando el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente del género *Micrurus* o coral verdadera.
- NO está indicado en accidentes ofídicos por serpientes de la familia Viperidae: *Bothrops* sp. (víbora, cuatro narices, taya equis, mapaná, terciopelo, pelo de gato), *Crotalus* (cascabel) y *Lachesis* (verrugoso).
- Verificar que el contenido del vial sea traslúcido y libre de material extraño.
- Conservar el antiveneno refrigerado entre 2 y 8 °C.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas:

Dado que el antiveneno anticoral polivalente del INS, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

a. Reacciones tempranas

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticoesteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas; y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico). La vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía,



adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antimicrúrico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración:

Parenteral

Dosificación y Grupo etario:

El envenenamiento ofídico por coral es esencialmente neurotóxico y es considerado un evento serio, por el alto riesgo de insuficiencia respiratoria aguda. Si la evidencia clínica indica que es una mordedura por coral verdadera, la administración del antiveneno deberá hacerse lo más pronto posible y preferiblemente antes del inicio de la parálisis.

La dosis no difiere en adultos o niños; 5 frascos del antiveneno anticoral del INS si es un accidente por corales de las regiones Andina, Caribe y Pacífica; 10 frascos si es una mordedura por corales de la Orinoquia o Amazonia. La solución a inyectar debe prepararse diluyendo el contenido completo de todos los viales establecidos como tratamiento, en solución salina (para adultos 250 mL y para niños 100 mL) haciendo la aplicación por vía intravenosa. Se inicia la infusión a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en un lapso de 30-60 minutos, siempre bajo supervisión médica estricta.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005706 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181231577

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan como mínimo: 2 mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isoza* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

El Antiveneno Anticoral Polivalente está indicado en el manejo del accidente ofídico causado por la serpiente coral de las siguientes especies:

Para las zonas Andina, Atlántica y Pacífica, especies: *Micrurus dumerilii*: coral, coralilla, coral capuchina y *Micrurus mipartitus*: cabeza de chocho, candelilla, coral cabeza de chocho, coral rabo de ají, coral rabo de candela, gargantilla, matagatos, mataganado.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la zonas de la Orinoquia y Amazonía especies: *Micrurus isozenus*: coral de franjas iguales, culebra coral, acaví (tribu Guahibo), huayamacaicha (tribu Cuiva) y *Micrurus surinamensis*: coral de agua.

En cuanto a la indicación “Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*”, La Sala se recomienda negarla por cuanto el interesado no allegó estudios que sustenten la utilidad cruzada en estas especies.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antimicrúrico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El antiveneno anticoral debe ser aplicado en infusión intravenosa.
- Debe administrarse solamente cuando el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente del género *Micrurus* o coral verdadera.
- NO está indicado en accidentes ofídicos por serpientes de la familia Viperidae: *Bothrops* sp. (víbora, cuatro narices, taya equis, mapaná, terciopelo, pelo de gato), *Crotalus* (cascabel) y *Lachesis* (verrugoso).
- Verificar que el contenido del vial sea traslúcido y libre de material extraño.
- Conservar el antiveneno refrigerado entre 2 y 8 °C.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas:

Dado que el antiveneno anticoral polivalente, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

a. Reacciones tempranas

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticoesteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas; y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico). La vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:
Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antimicrúrico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración:
Parenteral (intravenosa)

Dosificación y Grupo etario:
El envenenamiento ofídico por coral es esencialmente neurotóxico y es considerado un evento serio, por el alto riesgo de insuficiencia respiratoria aguda. Si la evidencia clínica indica que es una mordedura por coral verdadera, la administración del antiveneno deberá hacerse lo más pronto posible y preferiblemente antes del inicio de la parálisis.

La dosis no difiere en adultos o niños; 5 frascos del antiveneno anticoral del INS si es un accidente por corales de las regiones Andina, Caribe y Pacífica; 10 frascos si es una mordedura por corales de la Orinoquia o Amazonia. La solución a inyectar debe prepararse diluyendo el contenido completo de todos los viales establecidos como tratamiento, en solución salina (para adultos 250 mL y para niños 100 mL) haciendo la aplicación por vía intravenosa. Se inicia la infusión a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en un lapso de 30-60 minutos, siempre bajo supervisión médica estricta.

Condición de venta: Con fórmula

Norma Farmacológica: 18.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20181231577 en cuanto a la indicación y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

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

3.1.2.4 MEPSEVIL® (VESTRONIDASA ALFA) 10 mg / 5mL, INYECCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20147214
Radicado : 20181129139 / 20191031258 / 20191200608
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 2 mg de Vestronidasa Alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:
Mepsevii® está indicado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly) en pacientes de cualquier edad.

Contraindicaciones:
Ninguna



Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con tratamientos de reposición enzimática como Mepsevii; por lo tanto, durante la administración de Mepsevii debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.

Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Se recomienda administrar premedicación con antihistamínicos no sedantes (con o sin antipiréticos) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

Es importante administrar Mepsevii conforme al esquema de tasas de infusión recomendadas.

Si se presentan reacciones de hipersensibilidad intensas, suspenda de inmediato la infusión de Mepsevii e instaure un tratamiento adecuado. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en el grado de intensidad de la reacción e incluir la interrupción temporal o permanente de la infusión y/o la administración de otros antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides en el caso de reacciones de leves a moderadas. Considere administrar una infusión rápida de solución salina en caso de hipotensión y oxígeno en caso de hipoxia. Debe observarse a los pacientes durante un mínimo de 60 minutos después de finalizada la infusión de Mepsevii.

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentarlos. Sopesen los riesgos y beneficios de readministrar Mepsevii tras una reacción de hipersensibilidad intensa.

Compresión de la médula espinal/cervical

La compresión de la médula espinal o cervical es una complicación conocida y grave de la MPS VII. Durante el tratamiento de reposición enzimática pueden producirse lesiones de la médula espinal a causa de la mejor movilidad del cuello y la columna vertebral. Deberá monitorearse a los pacientes con MPS VII que reciban Mepsevii para detectar signos y síntomas de compresión de la médula espinal o inestabilidad del cuello, tales como dolor del cuello o la espalda, debilidad de las extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria y fecal. Deberá buscarse inmediatamente un tratamiento clínico adecuado.

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 39.4 mg de cloruro de sodio por vial y se administra en una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio para infusión. Esto deberá tomarse en consideración durante la dilución del producto para los pacientes que lleven una dieta con control del sodio o para aquellos que padezcan insuficiencia cardíaca congestiva y tengan restricciones en la ingestión total de agua y sodio.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 23 pacientes de 5 meses a 25 años de edad que participaron en 4 ensayos clínicos; los pacientes recibieron Mepsevii en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en 4 ensayos clínicos de pacientes tratados con Mepsevii fueron: reacción anafilactoide (13%); urticaria (13%); hinchazón del lugar de la infusión* (13%); extravasación del lugar de la infusión (8.7%); prurito (8.7%); diarrea (8.7%), y exantema (8.7%). No hubo muertes ni suspensiones del tratamiento a causa de reacciones adversas a lo largo de hasta 3 años y 2 meses de duración del tratamiento.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

*Dentro de la frecuencia de la hinchazón del lugar de la infusión se incluye una reacción adversa de hinchazón periférica, ya que el evento se clasificó como un problema con el catéter intravenoso.

Interacciones:
No se ha realizado ningún estudio de interacción. Vestronidase alfa es una proteína humana recombinante y su acción enzimática se lleva a cabo dentro del lisosoma; no se prevé que interactúe con ningún otro medicamento.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
La dosis recomendada de Mepsevii es de 4 mg/kg de peso corporal, administrados por infusión intravenosa cada 2 semanas.

Para reducir a un mínimo el riesgo de que surjan reacciones de hipersensibilidad, debe administrarse un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión. Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Condición de venta: 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. 2019028903 con el fin de:

Solicitar tener en cuenta los resultados de los estudios UX003-CL202 y UX003-CL203 que se aportan con este escrito. Estos resultados evidencian la manutención del balance de la seguridad y eficacia del medicamento Mepsevil® (vestronidasa alfa) 10mg / 5ml, inyección para infusión demostrada en los escritos del 27 de Junio del 2018, Radicado No. 20191129139, y del 21 de febrero del 2019, Radicado No. 20191031258.

Que se revoque la Resolución No. 2019028903 de 12 de julio de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto Mepsevil® (vestronidasa alfa) 10mg / 5ml, inyección para infusión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que, en el recurso de reposición, el interesado acude a información no allegada en la respuesta a auto ni en la solicitud inicial (numeral 3.3 del recurso donde solicita tener presente los informes finales de estudios clínicos).

La Sala aclara que el recurso de reposición no es la oportunidad para presentar información adicional para evaluación farmacológica, razón por la cual, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PERSIVIA® concentrado para solución para infusión 400mg/16 mL
PERSIVIA® concentrado para solución para infusión 100mg/4 mL

Expediente : 20169679
Radicado : 20191179913

Acta No. 17 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

Fecha : 13/09/2019
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Persivia® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Persivia® en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Persivia® 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.

Persivia® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso

Acta No. 17 de 2019 SEMNMB
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





continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

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. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.



Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a, b, d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a, b, d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b, d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b, d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b, d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b, d} , Hemorragia ^{b, d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b, d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b, d} , Perforación Intestinal, Íleo Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d, e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes complementarios	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

Para obtener mayor información, por favor remítase a la Tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

- Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia desconocida”.

a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

d. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostmías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.



Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.



El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2\text{g}/24\text{ h}$.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia



previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.



En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/salpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara)

Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas

*Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de los ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas



neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de Persivia®, administrado como una infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Persivia® se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego Persivia® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Persivia® es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Persivia® y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Persivia® con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Persivia® y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Persivia® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

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

Cáncer epitelial de ovario

Persivia® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de Persivia® administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

Persivia® se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Persivia® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

Persivia® es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de Persivia® no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913
- Información para prescribir (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe allegar análisis estadístico de los desenlaces de eficacia y seguridad obtenidos en el estudio clínico Fase I-III (parte a y b), puesto que lo allegado corresponde a resultados obtenidos en cada brazo.

Adicionalmente, el interesado debe explicar el impacto en eficacia y seguridad de las diferencias en presencia de galactosas evidenciadas en el control de calidad del producto.

Así mismo, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, revisada la versión 1 del PGR de Persivia, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemplen la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población.

3.2.2 BEVAAS 100 & BEVAAS 400 CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20157911
Radicado : 20191018840 / 20191131817 / 20191149168
Fecha : 05/08/2019
Interesado : Seven Pharma S.A.S.

Composición:
Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para Infusión en 4 ml y 16 ml. En Vial un solo uso

Indicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma metastásico de colon o recto

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

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

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.



Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Acta No. 17 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 / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Precauciones y advertencias:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.



Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Reacciones adversas:
El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con Bevacizumab en combinación con quimioterapia.
Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.
Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con Bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

Sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.
Infecciones e infestaciones.	Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante
La sangre y el sistema linfático.	Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Deshidratación, anorexia
Trastornos del sistema nervioso.	Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia, cefalea, disgoria, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, hipertensivo.
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.
Trastornos cardiacos	Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis e hipotensión intraabdominales
Trastornos Vasculares	Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.
Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes	Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodiesestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo.	Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios.	Proteinuria
Desordenes generales y del sitio de administración.	Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pírexia
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	Insuficiencia ovárica y dolor pélvico
Trastorno congénito, familiar y genético	Anomalías fetales
Sentidos especiales Investigaciones	Trastorno del gusto Peso disminuido

Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea

Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina-irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina-oxaliplatino en mCRC de segunda línea

Pacientes que han progresado con un régimen que contiene Bevacizumab en mCRC de primera línea:

No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró Bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía Bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-Bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electrochemiluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra Bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a Bevacizumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.



Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Bevacizumab.

Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con Bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, mayor ratio internacional normalizado (INR).

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de Bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con Bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con Bevacizumab.

Efectos adversos informados durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepato biliares: perforación de la vesícula biliar.

Infecciones e infestaciones: fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido Bevacizumab)

Neurológico: síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

Renal: microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

Congénita, familiar, y trastorno genético: anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bevacizumab:

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de Bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del Bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de Bevacizumab y sunitinib malato:

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con Bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el Bevacizumab y el malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxano

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

Radioterapia

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



Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con Bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga Bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con Bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con Bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Administración intravenosa después de la dilución.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico del colon o recto (mCRC):

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con

Quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus-IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

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

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRM):

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

Cáncer de cuello uterino:

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

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. 2019006188 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191149168
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191149168

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

3.2.3 ABRILADA®

Expediente : 20169597
Radicado : 20191179270
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

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

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (EA)). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

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

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa. Reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: Indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis: Indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placas en pediatría: indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas, crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Hidradenitis supurativa (HS): Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa, de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis: Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placas, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina).

Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de calmette-guerin (bcg)+. La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

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

La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®.

Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF. Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.



Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®. + según sea permitido por las regulaciones locales. Otras infecciones oportunistas se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

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

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

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

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. Episodios neurológicos los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales



desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes. Neoplasias en las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células t hepatoesplénicas (hstcl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®.

Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales. Alergias las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada. Reacciones hematológicas se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®.

Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) biológicos o antagonistas del TNF durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

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

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos. Vacunas en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®. Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva.

Abrilada® no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y



nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Abrilada®. Los médicos deben tener precaución al usar Abrilada® en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente. Procesos autoinmunes el tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe discontinuarse. Uso geriátrico la frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo.

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o cd (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o cd (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (ci) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortinatalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6

Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Raro	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de los lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) ¹

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	Raro	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raro	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina
	Raro	Hepatitis reactivación de la hepatitis B ¹ hepatitis autoinmune ¹
	Desconocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye erupción exfoliativa)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹ , Prurito
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raro	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea, ¹ reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raro	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Inflamación
Pruebas complementarias*	Frecuente	Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.
** incluye los estudios de extensión abiertos
1 incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS)

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo



de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.



Interrupción de la dosis

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1

Dosis de Abrilada® Para Pacientes que Padecen Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2
Dosis de Abrilada® para Pacientes que Padecen Artritis Relacionada con Entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3
Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Psoriasis en Placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa (HS) en adolescentes (desde los 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No existen ensayos clínicos de adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab para estos pacientes se determinó a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Abrilada® es 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1 por medio de inyección subcutánea.

Para los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a la dosis de 40 mg cada dos semanas de Abrilada®, se puede considerar un aumento en la dosificación de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran mejoría en este período de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con Abrilada®, se puede reintroducir según sea apropiado.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento a largo plazo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 12 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 4

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padecen Enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg cada dos semanas

≥40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg cada dos semanas
--------	--	------------------------

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Con respecto a la uveítis pediátrica, no existe experiencia de tratamientos con el adalimumab sin tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Uveítis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
<30 kg	20 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato

Cuando se inicia el tratamiento con Abrilada®, es posible que se administre una dosis de carga de 40 mg a pacientes que pesen <30 kg u 80 mg a aquellos con un peso ≥30 kg una semana antes del comienzo del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de una dosis de carga de Abrilada® a niños menores de 6 años de edad.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 2 años para esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerosa pediátrica



Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No hay datos disponibles. No existe un uso relevante de Abrilada® en niños menores de 4 años para esta indicación.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante.

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Método de Administración

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea. Al final de este documento se proporcionan las instrucciones de administración completas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto LL-PLD Adalimumab (ABRILADA)_Inj_SmPC_v_October 2018 allegado mediante radicado No. 20191179270
- Información para prescribir LLD Adalimumab (ABRILADA)_Inj_SmPC_v_October 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, revisada la versión 0,2 del PGR de ABRILADA, se solicita Incluir en riesgos identificados importantes: Reactivación de hepatitis B, pancreatitis, linfoma, leucemia, cáncer de piel no melanoma (NMSC), melanoma, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino del piel), reacciones inmunitarias (incluidas reacciones similares al lupus y reacciones alérgicas); sarcoidosis; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); infarto de miocardio (IM); accidente cerebrovascular (ACV); enfermedad pulmonar intersticial (ILD); embolia pulmonar, vasculitis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson (SJS); eritema multiforme (EM), empeoramiento y nueva aparición de psoriasis (Ps); trastornos hematológicos; perforación intestinal; estenosis intestinal en la enfermedad de Crohn (EC); insuficiencia hepática y otros eventos hepáticos.

Incluir en riesgo potenciales importantes lo siguiente: Otras neoplasias malignas (excepto linfoma, HSTCL, leucemia, NMSC y melanoma); vasculitis (no cutánea); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); infecciones en lactantes expuestos a adalimumab en el útero.

3.2.4 ADALIM® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, 40 mg/0.8 mL

Expediente : 20152334
Radicado : 20181205858 / 20191091153 / 20191125867
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Laboratorios La Santé

Acta No. 17 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

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:

Solución para Inyección

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

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

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

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

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis

Supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo
O en combinación con metotrexato.

Acta No. 17 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





Crohn pediátrico: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis: adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. **Episodios neurológicos:** los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12} en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito, trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

Interacciones:

No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre

el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración:

Subcutánea únicamente (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Adultos: Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. Colitis Ulcerativa: La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Psoriasis en Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial. Pediatría: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002211 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191091153
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091153

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de evaluación farmacológica dado que el interesado no aclara con suficiencia las inquietudes planteadas por la Sala en cuanto a los aspectos de calidad los cuales se detallarán en el acto administrativo.

3.2.5 RITOXEN 10 mg/ mL

Expediente : 20103488
Radicado : 20181129767 / 20181264844 / 20191192094
Fecha : 01/10/2019
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 10mL contiene 100mg de Rituximab
Cada vial de 50 mL contiene 500 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Celulas B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab esta indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valora interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

-Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($> 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes.

Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aun elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

-El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofrío, rigidez, urticaria y angioedema.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pánfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa, necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la Re administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

-Reactivación de virus de hepatitis B

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo). Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más alta del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo, pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, esta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

-Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

-Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

-Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogamaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.



El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

-Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no esta recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

-Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal

-Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, esta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

-Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

-Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aun en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

-Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por el Rituximab se puede extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

-Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyo sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab.

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

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

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($>1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.



Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudoración, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco Frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección, neutropenia, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de Candida, así como de herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.



Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo de control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zoster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC (Fludarabina & Ciclofosfamida la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en comparación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

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

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes- Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) Y muy raras < 1/10.000).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tina pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.



Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-año. La incidencia de infecciones graves no mostro un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B. La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumento en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observo hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia. Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el periodo de post comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en >10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM).

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de

Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogamaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa.

En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de estos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6.01 por cien paciente/ año, comparado con 4.97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ritoxen es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Ritoxen deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación. Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y leucemia linfática crónica.

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangeítis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con Rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por Pneumocystis jiroveci y anti herpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento.

También considerar profilaxis para neumonía por Pneumocystis jiroveci en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión

Modo de Administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.



La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo I.V.

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Ritoxen se suministra en viales monodosis, aprotogenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Ritoxen contiene 10 miligramos de Rituximab.

Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Ritoxen y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución de uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Ritoxen, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.

La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2 a 8°C en refrigeración y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

El remanente que queda de la solución concentrada, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas para un próximo uso.

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



Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción, Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III -IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No- Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6. En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de $500\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina). En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día I.V. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido. Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Poblaciones Especiales

-Fertilidad /Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.



Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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. 2019020311 con el fin de:

Que se revoque la Resolución No. 2019020311 del 24 de Mayo de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto Ritoxen.

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

3.2.6 **STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN** **STRENSIQ® 100 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 20162568
Radicado : 20191082765
Fecha : 06/05/2019
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa

Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa (ver sección 4.8). Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, náuseas, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de Strensiq y se pueden dar en pacientes que llevan en tratamiento más de un año. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar Strensiq, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos

suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero
La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado
Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas
La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹⁻ Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

²⁻ Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa. Un paciente tratado en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, irritabilidad, náuseas, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte



a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasia mayores de 18 años son limitados.



La salud
es de todos

Minsalud

Personas de edad avanzada

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Strensiq se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Febrero 2019 basado en ema-combined-h3794-es allegado mediante radicado No. 20191082765
- Información para prescribir Febrero 2019 basado en ema-combined-h3794-es allegado mediante radicado No. 20191082765

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 relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2.7 ZIRABEV ® 100 MG/ 4 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
ZIRABEV ® 400 MG/ 16 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA

Expediente : 20159173
Radicado : 20191036213 / 20191169931 / 20191173325
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:
 - Zirabev® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
 - Zirabev®, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
- Zirabev® 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.
- Zirabev® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Hipersensibilidad a los productos obtenidos en células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Zirabev® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el Zirabev® y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en el archivo del paciente.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar una perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar al recibir un tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo de perforación gastrointestinal en pacientes con carcinoma metastásico del colon o el recto, por lo que se debe ser cuidadoso al tratar a dichos pacientes. Haber recibido radiación constituye un factor de riesgo de perforación GI en pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente, y todas las pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.

Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

Aquellas pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente tienen mayor riesgo de que se produzca una fístula entre la vagina y cualquier parte del tubo digestivo (fístula gastrointestinal-vaginal). Haber recibido

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



radiación es un factor de riesgo importante para el desarrollo de una fístula GI-vaginal, y todas las pacientes con fístula GI-vaginal tenían antecedentes de radiación. La recurrencia del cáncer en la zona que se había sometido a radiación es un factor de riesgo importante adicional para el desarrollo de una fístula GI-vaginal.

Fístula no GI

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir un tratamiento de bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de manera permanente en pacientes que poseen una fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de grado 4 [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos]. La información disponible sobre la administración continua de bevacizumab a pacientes con otras fístulas es limitada. En los casos de fístulas internas que no se produzcan en el tubo digestivo, se debe considerar la interrupción de Zirabev®.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab podría afectar de manera adversa el proceso de cicatrización de una herida. Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de heridas, incluidas las complicaciones anastomóticas, con resultado mortal. La terapia no debe iniciarse hasta al menos 28 días después de una cirugía mayor o una vez que la herida quirúrgica esté completamente curada. Para aquellos pacientes que presentaron complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, esta debe suspenderse hasta que la herida esté completamente cicatrizada. La terapia debe suspenderse en caso de una intervención quirúrgica programada. Pocas veces se ha reportado fascitis necrotizante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los pacientes que presentan fascitis necrotizante, y se debe iniciar de inmediato un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Los datos sobre la seguridad clínica indican una probabilidad de que la incidencia de hipertensión es dosis dependiente. Se debe controlar de manera adecuada la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. No se posee información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. Durante la terapia, generalmente se recomienda el monitoreo de la presión arterial. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló correctamente con un tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación del paciente afectado. No se recomienda la administración de diuréticos para tratar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Zirabev® se debe interrumpir de manera permanente si no es posible controlar la hipertensión significativa desde el punto de vista médico con un tratamiento antihipertensivo, o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se ha informado en situaciones raras que algunos pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab desarrollaron signos y síntomas que concuerdan con SERP, un trastorno neurológico raro, que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación mediante una imagen cerebral, preferiblemente una imagen por resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SERP, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción de la terapia con Zirabev®. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener mayor riesgo de desarrollar proteinuria al recibir un tratamiento con bevacizumab. Hay evidencias que indican que la proteinuria de cualquier grado [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos] podría estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante el análisis de orina con tira reactiva antes de la terapia y durante la misma. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta un 1,4% de los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolia arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, como el accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) e infarto de miocardio (IM), fue mayor en pacientes que recibían bevacizumab en combinación con la quimioterapia, en comparación con aquellos que recibían quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan una reacción tromboembólica arterial.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar una reacción tromboembólica venosa, como embolia pulmonar, durante el tratamiento con bevacizumab. Las pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab combinado con paclitaxel y cisplatino para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico podrían tener mayor riesgo de un evento tromboembólico venoso. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortal (grado 4), incluyendo embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Se debe monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes que sufrieron una reacción tromboembólica $\leq$ grado 3 (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab corren más riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a un tumor. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de forma permanente en aquellos pacientes con sangrado de grado 3 o 4 durante el tratamiento con Zirabev® (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) que no recibieron tratamiento fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab, en función de los procedimientos del diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas. Por lo tanto, no se ha evaluado de manera prospectiva el riesgo de hemorragia del SNC en dichos pacientes, en ensayos clínicos aleatorizados (consulte la sección 4.8 “Reacciones adversas”). Se debe monitorear a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de sangrado del SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los casos de sangrado intracraneal. No existe información relacionada con el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolia antes de comenzar la terapia con bevacizumab, dado que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener cuidado antes de iniciar el tratamiento en dichos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante la terapia no parecieron tener un aumento de tasa de sangrado grado 3 o superior, al recibir un tratamiento de dosis completa de warfarina y bevacizumab simultáneamente (NCI-CTCAE v.3).



Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico que reciben tratamiento con bevacizumab podrían estar en riesgo de desarrollar hemorragia pulmonar/hemoptisis seria y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis (>2,5 mL de sangre roja) reciente no se deben tratar con Zirabev®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se informaron reacciones relacionadas con la ICC en ensayos clínicos. Los hallazgos varían de disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener cuidado al tratar con Zirabev® a pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como preexistencia de enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardiaca congestiva. La mayoría de los pacientes que presentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared torácica izquierda u otros factores de riesgo de la ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas por primera vez, no se observó un aumento de la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina más bevacizumab, comparado con el tratamiento con antraciclinas únicamente. La ICC de grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab combinado con quimioterapia, comparados con aquellos que recibieron quimioterapia sola. Estos datos concuerdan con los resultados observados en pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se observó un aumento en los índices de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con alguno de los regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Este se observó principalmente en combinación con terapias basadas en el uso de platino o taxanos para el tratamiento de CPNM, y en combinación con paclitaxel y topotecán para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión. Se recomienda observar detenidamente al paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado para tratamiento. Si se produce una reacción, se deberá interrumpir la infusión del medicamento e iniciar un tratamiento médico apropiado. No está justificada la medicación previa sistemática.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se informaron casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido un tratamiento con bifosfonatos intravenosos antes o simultáneamente, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Debe tenerse precaución cuando se administra Zirabev® y bifosfonatos intravenosos de manera simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar la realización de un examen dental y tomar medidas preventivas adecuadas antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. De ser posible, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos en pacientes que se hayan tratado o se estén tratando con bifosfonatos intravenosos.

Administración intravítrea

Zirabev® no está indicado para la administración intravítrea.

Trastornos oculares

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después de la administración intravítrea no aprobada de bevacizumab, formulada a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Entre estas reacciones se incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana, y hemorragia de la conjuntiva. Algunas de estas reacciones tuvieron como resultado varios grados de pérdida de la visión, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos posteriores a la administración intravítrea

Se ha demostrado una reducción de la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) después de la terapia intravítrea contra el VEGF. Se han informado reacciones adversas sistémicas como hemorragia no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica y fertilidad

Bevacizumab podría impedir la fertilidad en mujeres (consulte las secciones Restricciones de administración durante el embarazo y la lactancia y Reacciones adversas). Por lo tanto, se deben analizar las estrategias de preservación de la fertilidad con aquellas mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años que han recibido Bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), leucopenia de grado 3 a 4, trombocitopenia, neutropenia, proteinuria, diarrea y fatiga en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta seis meses después de finalizarlo).

Embarazo

No existen datos de ensayos clínicos sobre la administración de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva, incluidas malformaciones (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). Se sabe que la inmunoglobulina G (IgGs) atraviesa la placenta, y se prevé que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por lo que se sospecha que provoca malformaciones de nacimiento serias cuando se lo administra durante el embarazo. Los casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia embriotóxica conocida se observaron en el entorno de la poscomercialización. Bevacizumab está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna humana. Como la IgG materna se excreta a través de la leche y bevacizumab puede dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad), las mujeres deben interrumpir la lactancia durante la terapia y no amamantar por al menos seis meses después de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en animales han demostrado que bevacizumab podría ocasionar un efecto adverso en la fertilidad de las mujeres (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). En un ensayo de fase III con tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, un subestudio realizado en mujeres premenopáusicas ha demostrado una incidencia superior de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo con bevacizumab comparado con el grupo de control. Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en la mayoría de los pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de bevacizumab se basa en los datos de más de 5700 pacientes con diversas neoplasias malignas, predominantemente tratados con bevacizumab combinado con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron las siguientes:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es mucho más frecuente en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolia arterial.

Las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia en los distintos ensayos clínicos con pacientes que recibían bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica indican que es probable que la incidencia de hipertensión y proteinuria en el tratamiento con bevacizumab sea dosis dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ 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).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia, se determinó que éstas tenían una relación causal con Bevacizumab a través de:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5).
- Estudios de seguridad post-autorización.
- La notificación espontánea.
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales.
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodismesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosantea		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia.	Anemia, linfopenia.				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos.	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipoxia, disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación Gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, obstrucción intestinal de íleo, fístulas rectovaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalgia.				Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad, muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

b Los términos representan un grupo de eventos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Absceso a,b, infección, infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropeniaa , Trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,c

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidrata-ción, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periféricaa	Accidente cerebrovas-cular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, encefalopatía hipertensiva
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva a,b, Taquicardia supraven-tricular				
Trastornos vasculares	Hipertensióna, b	Tromboembolism o (arterial) a,b , Hemorragia a,b, Tromboembolism o (venoso) a,b, trombosis venosa profunda				Microangiopa-tía trombótica renalb,c
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis a,b, embolia pulmo-nar, epista-xis, disnea, hipoxia.				Hipertensión pulmonarc, Perforación del tabique nasalc
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales c,d, Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal a,b, Úlcera gastrointestinal c, Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular biliar b,c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaci-ones en la cicatrización de heridas b,d, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, fístula a,b, debilidad muscular, dolor de espalda.				Osteonecrosis de la mandíbula b,c

Trastornos renales y urinarios		Proteinuria a,b				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica a,b
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales a,c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga,	Dolor, letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de las reacciones adversas serias seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Bevacizumab se ha asociado con casos graves de perforación gastrointestinal. Se han informado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón de células no escamosas no pequeñas, hasta 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer ovárico, y hasta 2,7% (incluidas las fístulas gastrointestinales y abscesos) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo



clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG- 0240), se informaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación en la pelvis. La presentación de esos eventos varió en tipo y severidad, desde aire libre observado en la radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y resultado mortal. En algunos casos, se presentó inflamación intraabdominal subyacente, debido a una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con la quimioterapia.

Se informó un resultado mortal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, que representa 0,2% a 1% de todos los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos de bevacizumab, se informaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se informaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístula GI-vaginal fue de 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes del grupo de control, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación anterior en la zona de la pelvis. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo que recibió tratamiento con bevacizumab y quimioterapia fue mayor que en las pacientes con recurrencia en la zona que se había sometido a radiación anteriormente (16,7%) comparados con aquellas pacientes que no habían recibido radiación o sin recurrencia en la zona que se había sometido a radiación (3,6%). Las frecuencias correspondientes del grupo de control que recibieron quimioterapia sola fueron 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Las pacientes que desarrollan fístulas GI-vaginales también pueden desarrollar obstrucciones intestinales y necesitar intervención quirúrgica y ostomía derivativa.

Fístula no GI

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístula, incluidas reacciones que provocan la muerte. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se informó que 1,8% de las pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control tenían fístulas vaginales no gastrointestinales, vesicales o fístulas del tracto genital femenino. Se observaron informes infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $<1\%$) de fístulas en áreas de cuerpo además del tubo gastrointestinal (p. ej., fístula broncopleurales y biliar) con diferentes indicaciones. También se informaron fístulas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones se informaron en diversos puntos temporales durante el tratamiento, desde una semana a más de 1 año a partir del inicio de la administración de bevacizumab, y la mayoría de estas se produjeron en el plazo de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab podría afectar de manera adversa la cicatrización de heridas, los pacientes que se sometieron a una cirugía mayor en el plazo de los últimos 28 días se excluyeron de participar en ensayos clínicos de fase III. En ensayos clínicos de carcinoma metastásico del colon o el recto, no se observó un mayor riesgo de sangrado posoperatorio ni complicaciones en la cicatrización de heridas en los pacientes que se sometieron a una cirugía importante 28 a 60 días antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. Se observó un aumento de la incidencia de sangrado posoperatorio o complicación en la cicatrización de heridas en el plazo de 60 días después de una cirugía mayor si el paciente recibía tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15). Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de las heridas, incluyendo complicaciones de una anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal. En ensayos de cáncer de mama localmente recurrente y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,1% de los pacientes



que recibían bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3). En ensayos clínicos de cáncer ovárico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,8% de los pacientes del grupo de bevacizumab en comparación con hasta 0,1% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia general de hipertensión (todos los grados) alcanzó hasta el 42,1% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 14% en los grupos de control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los CTC del NCI en pacientes que recibían bevacizumab varió de 0,4% a 17,9%. Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta 1,0% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,2% de los pacientes que se trataron con la misma quimioterapia como monoterapia. En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en 77,3% de los pacientes que recibían bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con 14,3% de los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. El porcentaje de hipertensión de grado 3 fue de 60,0% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con 11,7% en los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. No hubo eventos hipertensión de grado 4 o 5. Generalmente, se controló la hipertensión de forma adecuada con antihipertensivos administrados por vía oral como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez, derivó en la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización. Se informaron casos muy poco frecuentes de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. El riesgo de hipertensión relacionada con bevacizumab no se vinculó con las características iniciales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible

Se informaron casos poco frecuentes de pacientes que se trataron con bevacizumab y presentaron signos y síntomas que son coherentes con SERP, un trastorno neurológico poco común. La manifestación de este trastorno puede incluir convulsiones, cefaleas, alteración del estado mental, distorsión de la vista o ceguera cortical con o sin hipertensión asociada. La manifestación clínica de SERP a menudo es no específica; por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere la confirmación por medio de imágenes cerebrales, preferentemente con una IMR. En los pacientes que presentan SERP, se recomiendan la detección precoz de los síntomas y el tratamiento inmediato de los síntomas específicos que incluye el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada) además de la interrupción de la terapia con bevacizumab. Normalmente, los síntomas se resuelven o mejoran en el plazo de unos días después de la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes experimentaron algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP. En los ensayos clínicos, se informaron 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no recibieron confirmación radiológica por medio de IMR.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se informó proteinuria en el rango de 0,7% a 54,7% de pacientes que recibían bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió de clínicamente asintomática y transitoria, y de proteinuria leve a síndrome nefrótico, y la gran mayoría fue proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se informó proteinuria de grado 3 en hasta 10,9% de los pacientes tratados. Se informó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda evaluar si hay presencia de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Zirabev®. En la

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h derivaron en la suspensión de la administración de bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de sangrado de Grado 3 a 5 según NCI-CTCAE v.3, osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con hasta 4,5% en los grupos de control que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron reacciones de sangrado de grado 3 a 5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán. Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas con el tumor (consultar a continuación) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada con el tumor

Principalmente, se observó hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general en ensayos clínicos de pacientes que padecían Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo posibles incluyen histología de las células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, ubicación central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que demostraron correlaciones de relevancia estadística con el sangrado fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas conocidas o tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos siguientes de fase III, mientras que se incluyó a los pacientes con histología tumoral desconocida. En pacientes con CPNM, a excepción de aquellos con histología predominante de células escamosas, se observaron reacciones de todo grado con una frecuencia de hasta 9,3% cuando se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 5% en los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. Se observaron reacciones de grado 3 a 5 en hasta 2,3% de los pacientes que se trataron con bevacizumab con quimioterapia en comparación con $< 1\%$ de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (NCI-CTCAE v.3). Es posible que se produzca hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general de repente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias tuvieron un desenlace mortal. Se informaron hemorragias gastrointestinales, que incluyeron sangrado rectal y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se evaluaron como hemorragias asociadas con el tumor. Además, rara vez se observó hemorragia asociada con el tumor en otros tipos y ubicaciones tumorales, incluidos los casos de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC. No se evaluó de manera prospectiva la incidencia de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC sin tratar que recibieran bevacizumab en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos tumorales, 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron sangrado del SNC (todos de grado 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios consecutivos en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se informó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 sujetos que se trataron con bevacizumab (1,2%) al momento del análisis de seguridad intermedio (NCI-CTCAE v.3). En todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes que se trataron con bevacizumab. Estas fueron más comúnmente epistaxis de grado 1 según la NCI-CTCAE v.3 que duró menos de cinco minutos, se resolvió sin intervención médica y no fue necesario cambiar el régimen de tratamiento de bevacizumab. Los datos de seguridad clínica indican que la incidencia de la hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Además, se presentaron reacciones menos



comunes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o vaginal.

Tromboembolia

Tromboembolia arterial: Se observó un aumento de la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes que se trataron con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia arterial alcanzó hasta el 3,8% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 2,1% en los grupos de control con quimioterapia. Se informaron desenlaces mortales en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% de los pacientes que recibieron quimioterapia como monoterapia. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta 2,7% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,5% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. Se informó infarto de miocardio en hasta 1,4% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,7% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. En un ensayo clínico que evaluó la administración de bevacizumab en combinación con ácido 5-fluoruroacil/folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para recibir el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolia venosa: La incidencia de las reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron la quimioterapia de control como monoterapia. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis. En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia venosa osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con entre 3,2% y 15,6% en los grupos de control. Se informaron reacciones tromboembólicas venosas de grado 3 a 5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta 7,8% de los pacientes que se trataron con quimioterapia y bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico). En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron eventos de tromboembolia venosa de grado 3 a 5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta 7,0% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y cisplatino. Es posible que los pacientes que experimentaron una reacción tromboembólica venosa tengan un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a la quimioterapia como monoterapia.

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, pero se produjeron principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se informó ICC de grado 3 o mayor (versión 3.0 de los CTCAE del NCI) en hasta 3,5% de los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta 0,9% de los pacientes en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas de manera concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o mayor para los grupos respectivos de bevacizumab y de control fueron similares a aquellas de los otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9% en el

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupo de antraciclina y bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Asimismo, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todo grado fueron similares entre los grupos que recibieron antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que padecían ICC durante los ensayos con cáncer de mama metastásico (cMm) demostraron una mejora de los síntomas y/o la función del ventrículo izquierdo después de recibir terapia médica adecuada. En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron a los pacientes con ICC preexistente de grado II a IV según el NYHA (New York Heart Association). Por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas y/o radiación de la pared torácica puede ser un factor de riesgo de padecer ICC. Se observó un aumento de la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis de doxorubicina acumulativa mayor de 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC estuvo por encima de la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo que recibió R-CHOP y bevacizumab. Estos resultados indican que se debe considerar la observación clínica de cerca con evaluaciones cardíacas adecuadas para los pacientes que se exponen a dosis acumulativas de doxorubicina mayores de 300 mg/m² en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones de infusión

En algunos ensayos clínicos, se informaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron quimioterapia como monoterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta 5% en los pacientes que se trataron con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron infecciones de grado 3 a 5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 13% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia/fertilidad ovárica

En NSABP C-08, un ensayo de fase III de bevacizumab en tratamientos adyuvantes de pacientes con cáncer de colon, la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea que dura 3 meses o más, el nivel de hormona folículo estimulante (FSH) ≥ 30 mLU/mL y una prueba de embarazo de betagonadotropina coriónica humana (β -HCG) en suero con resultado negativo se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Se informaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% pacientes en el grupo de mFOLFOX-6 en comparación con 39% de los pacientes de grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. Luego de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en 86,2% de estas mujeres en evaluación. Se desconocen los efectos en la fertilidad a largo plazo del tratamiento con bevacizumab.

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Es posible que la disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteína en la orina se asocien con el tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos, se produjeron las siguientes alteraciones en los resultados de laboratorio de grado 3 y 4 en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (INR). Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (entre 1,5 y 1,9 veces

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

el nivel inicial), con o sin proteinuria, se relacionan con la administración de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de las manifestaciones clínicas de deterioro renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones más frecuentes que se observaron en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia de grado 3 a 4 y trombocitopenia (NCI-CTCAE v.3), y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todo grado en comparación con aquellos pacientes de ≤65 años cuando se trataron con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces mayor en pacientes de >65 años que en el grupo de pacientes más jóvenes (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, también se informaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión, y se produjeron en al menos 5% más en el grupo que recibió CT+BV para los pacientes que se trataron con bevacizumab de ≥65 años de edad en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años. No se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones, incluidas perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes adultos mayores (>65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con aquellos de ≤65 años que se trataron con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab incorporado a la radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioblastoma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recientemente diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con aquel que se observó en otros tipos tumorales en adultos tratados con bevacizumab. En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual contra rabdomiosarcoma y sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con aquel que se observó en adultos tratados con bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para su administración en pacientes menores de 18 años. En informes de bibliografía publicada, se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años de edad tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en el entorno de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrotizante, normalmente secundaria a las complicaciones de cicatrización de las lesiones, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (raro).
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones de infusión con las manifestaciones simultáneas posibles siguientes: disnea/dificultad para respirar, sofoco/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación del oxígeno, dolor de pecho, escalofríos intensos y náuseas/vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con o sin la administración concomitante de sunitinib.

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones Adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Se informaron casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados, entre ellos, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron procedimientos dentales invasivos.
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab como monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos.

Estudios Clínicos Comparativos con Zirabev®

Los resultados del programa de ensayos clínicos de Zirabev® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Zirabev® y Avastin®.

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones de relevancia clínica de la quimioterapia administrada de forma concomitante con la farmacocinética de bevacizumab en función de los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional. No existieron diferencias de relevancia estadística ni relevancia clínica en la depuración de bevacizumab en pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones de relevancia clínica de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o las quimioterapias con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (según la medición de platino libre y total) y cisplatino administrados de forma simultánea. No es posible llegar a una conclusión sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma metastásico de células renales, se informó anemia microangiopática hemolítica (AMAH) en 7 de 19 pacientes que se trataron con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg por día). La AMAH es un trastorno hemolítico que puede manifestarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, se observaron hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), aumento de creatinina y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de la interrupción de la administración de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapia a base de platino o taxano

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron aumentos de las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) principalmente en pacientes tratados con terapias a base de platino o taxano en el tratamiento de CPNM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se llevaron a cabo estudios de interacciones. No se deben administrar anticuerpos monoclonales EGFR para el tratamiento de mCRC en combinación con la quimioterapia que contiene bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con mCRC indican que la administración de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se asocia con una disminución en la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y/o la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés), y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab y quimioterapia como monoterapia.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

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

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.



Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

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

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”. Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

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

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.



La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

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

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.



Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”.

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. 2019007864 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0 allegado mediante radicado 20191036213
- Información para prescribir CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0 allegado mediante radicado 20191036213

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:
 - Zirabev® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
 - Zirabev®, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
- Zirabev® 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.
- Zirabev® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Hipersensibilidad a los productos obtenidos en células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Zirabev® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el Zirabev® y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en el archivo del paciente.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar una perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar al recibir un tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo de perforación gastrointestinal en pacientes con carcinoma metastásico del colon o el recto, por lo que se debe ser cuidadoso al tratar a dichos pacientes. Haber recibido radiación constituye un factor de riesgo de perforación GI en pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente, y todas las pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.

Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

Aquellas pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente tienen mayor riesgo de que se produzca una fístula entre la vagina y cualquier parte del tubo digestivo (fístula gastrointestinal-vaginal). Haber recibido radiación es un factor de riesgo importante para el desarrollo de una fístula GI-vaginal, y todas las pacientes con fístula GI-vaginal tenían antecedentes de radiación. La recurrencia del cáncer en la zona que se había sometido a radiación es un factor de riesgo importante adicional para el desarrollo de una fístula GI-vaginal.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fístula no GI

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir un tratamiento de bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de manera permanente en pacientes que poseen una fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de grado 4 [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos]. La información disponible sobre la administración continua de bevacizumab a pacientes con otras fístulas es limitada. En los casos de fístulas internas que no se produzcan en el tubo digestivo, se debe considerar la interrupción de Zirabev®.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab podría afectar de manera adversa el proceso de cicatrización de una herida. Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de heridas, incluidas las complicaciones anastomóticas, con resultado mortal. La terapia no debe iniciarse hasta al menos 28 días después de una cirugía mayor o una vez que la herida quirúrgica esté completamente curada. Para aquellos pacientes que presentaron complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, esta debe suspenderse hasta que la herida esté completamente cicatrizada. La terapia debe suspenderse en caso de una intervención quirúrgica programada. Pocas veces se ha reportado fascitis necrotizante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los pacientes que presentan fascitis necrotizante, y se debe iniciar de inmediato un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Los datos sobre la seguridad clínica indican una probabilidad de que la incidencia de hipertensión es dosis dependiente. Se debe controlar de manera adecuada la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. No se posee información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. Durante la terapia, generalmente se recomienda el monitoreo de la presión arterial. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló correctamente con un tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación del paciente afectado. No se recomienda la administración de diuréticos para tratar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Zirabev® se debe interrumpir de manera permanente si no es posible controlar la hipertensión significativa desde el punto de vista médico con un tratamiento antihipertensivo, o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se ha informado en situaciones raras que algunos pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab desarrollaron signos y síntomas que concuerdan con SERP, un trastorno neurológico raro, que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación mediante una imagen cerebral, preferiblemente una imagen por resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SERP, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción de la terapia con Zirabev®. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP.



Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener mayor riesgo de desarrollar proteinuria al recibir un tratamiento con bevacizumab. Hay evidencias que indican que la proteinuria de cualquier grado [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos] podría estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante el análisis de orina con tira reactiva antes de la terapia y durante la misma. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta un 1,4% de los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolia arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, como el accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) e infarto de miocardio (IM), fue mayor en pacientes que recibían bevacizumab en combinación con la quimioterapia, en comparación con aquellos que recibían quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan una reacción tromboembólica arterial.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar una reacción tromboembólica venosa, como embolia pulmonar, durante el tratamiento con bevacizumab. Las pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab combinado con paclitaxel y cisplatino para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico podrían tener mayor riesgo de un evento tromboembólico venoso. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortal (grado 4), incluyendo embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Se debe monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes que sufrieron una reacción tromboembólica ≤ grado 3 (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab corren más riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a un tumor. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de forma permanente en aquellos pacientes con sangrado de grado 3 o 4 durante el tratamiento con Zirabev® (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) que no recibieron tratamiento fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab, en función de los procedimientos del diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas. Por lo tanto, no se ha evaluado de manera prospectiva el riesgo de hemorragia del SNC en dichos pacientes, en ensayos clínicos aleatorizados (consulte la sección 4.8 “Reacciones adversas”). Se debe monitorear a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de sangrado del SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los casos de sangrado intracraneal. No existe información relacionada con el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolia antes de comenzar la terapia con bevacizumab, dado que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener cuidado antes de iniciar el tratamiento en dichos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante la

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia no parecieron tener un aumento de tasa de sangrado grado 3 o superior, al recibir un tratamiento de dosis completa de warfarina y bevacizumab simultáneamente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico que reciben tratamiento con bevacizumab podrían estar en riesgo de desarrollar hemorragia pulmonar/hemoptisis seria y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis (>2,5 mL de sangre roja) reciente no se deben tratar con Zirabev®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se informaron reacciones relacionadas con la ICC en ensayos clínicos. Los hallazgos varían de disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener cuidado al tratar con Zirabev® a pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como preexistencia de enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardiaca congestiva. La mayoría de los pacientes que presentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared torácica izquierda u otros factores de riesgo de la ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas por primera vez, no se observó un aumento de la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina más bevacizumab, comparado con el tratamiento con antraciclinas únicamente. La ICC de grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab combinado con quimioterapia, comparados con aquellos que recibieron quimioterapia sola. Estos datos concuerdan con los resultados observados en pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se observó un aumento en los índices de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con alguno de los regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Este se observó principalmente en combinación con terapias basadas en el uso de platino o taxanos para el tratamiento de CPNM, y en combinación con paclitaxel y topotecán para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión. Se recomienda observar detenidamente al paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado para tratamiento. Si se produce una reacción, se deberá interrumpir la infusión del medicamento e iniciar un tratamiento médico apropiado. No está justificada la medicación previa sistemática.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se informaron casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido un tratamiento con bifosfonatos intravenosos antes o simultáneamente, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Debe tenerse precaución cuando se administra Zirabev® y bifosfonatos intravenosos de manera simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar la realización de un examen dental y tomar medidas preventivas adecuadas antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. De ser

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos en pacientes que se hayan tratado o se estén tratando con bifosfonatos intravenosos.

Administración intravítrea

Zirabev® no está indicado para la administración intravítrea.

Trastornos oculares

Se han informado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después de la administración intravítrea no aprobada de bevacizumab, formulada a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Entre estas reacciones se incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana, y hemorragia de la conjuntiva. Algunas de estas reacciones tuvieron como resultado varios grados de pérdida de la visión, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos posteriores a la administración intravítrea

Se ha demostrado una reducción de la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) después de la terapia intravítrea contra el VEGF. Se han informado reacciones adversas sistémicas como hemorragia no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica y fertilidad

Bevacizumab podría impedir la fertilidad en mujeres (consulte las secciones Restricciones de administración durante el embarazo y la lactancia y Reacciones adversas). Por lo tanto, se deben analizar las estrategias de preservación de la fertilidad con aquellas mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años que han recibido Bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), leucopenia de grado 3 a 4, trombocitopenia, neutropenia, proteinuria, diarrea y fatiga en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Mujeres en edad fértil

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta seis meses después de finalizarlo).

Embarazo

No existen datos de ensayos clínicos sobre la administración de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva, incluidas malformaciones (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). Se sabe que la inmunoglobulina G (IgGs) atraviesa la placenta, y se prevé que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, por lo que se sospecha que provoca malformaciones de nacimiento serias cuando se lo administra durante el embarazo. Los casos de anormalidades fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia embriotóxica conocida se observaron en el entorno de la poscomercialización. Bevacizumab está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna humana. Como la IgG materna se excreta a través de la leche y bevacizumab puede dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad), las mujeres deben interrumpir la lactancia durante la terapia y no amamantar por al menos seis meses después de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en animales han demostrado que bevacizumab podría ocasionar un efecto adverso en la fertilidad de las mujeres (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). En un ensayo de fase III con tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, un subestudio realizado en mujeres premenopáusicas ha demostrado una incidencia superior de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo con bevacizumab comparado con el grupo de control. Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en la mayoría de los pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de bevacizumab se basa en los datos de más de 5700 pacientes con diversas neoplasias malignas, predominantemente tratados con bevacizumab combinado con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron las siguientes:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es mucho más frecuente en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolia arterial.

Las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia en los distintos ensayos clínicos con pacientes que recibían bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica indican que es probable que la incidencia de hipertensión y proteinuria en el tratamiento con bevacizumab sea dosis dependiente.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ 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).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia, se determinó que éstas tenían una relación causal con Bevacizumab a través de:

- Incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5).
- Estudios de seguridad post-autorización.
- La notificación espontánea.
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales.
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosantea		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia.	Anemia, linfopenia.				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda					Microangiopatía renal trombótica ^{a,b}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos.	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipoxia, disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación Gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, obstrucción intestinal de íleo, fístulas rectovaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalgia.				Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel.	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad, muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

b Los términos representan un grupo de eventos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Absceso a,b, infección, infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropeniaa , Trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periféricaa	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, encefalopatía hipertensiva
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva a,b, Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensióna, b	Tromboembolismo (arterial) a,b , Hemorragia a,b, Tromboembolismo (venoso) a,b, trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renalb,c
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis a,b, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia.				Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasalc

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales c,d, Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal a,b, Úlcera gastrointestinal c, Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular biliar b,c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas b,d, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, fístula a,b, debilidad muscular, dolor de espalda.				Osteonecrosis de la mandíbula b,c
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria a,b				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica a,b
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales a,c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga,	Dolor, letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce



la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de las reacciones adversas serias seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Bevacizumab se ha asociado con casos graves de perforación gastrointestinal. Se han informado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón de células no escamosas no pequeñas, hasta 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer ovárico, y hasta 2,7% (incluidas las fístulas gastrointestinales y abscesos) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG- 0240), se informaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación en la pelvis. La presentación de esos eventos varió en tipo y severidad, desde aire libre observado en la radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y resultado mortal. En algunos casos, se presentó inflamación intraabdominal subyacente, debido a una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con la quimioterapia.

Se informó un resultado mortal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, que representa 0,2% a 1% de todos los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos de bevacizumab, se informaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se informaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístula GI-vaginal fue de 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes del grupo de control, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación anterior en la zona de la pelvis. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo que recibió tratamiento con bevacizumab y quimioterapia fue mayor que en las pacientes con recurrencia en la zona que se había sometido a radiación anteriormente (16,7%) comparados con aquellas pacientes que no habían recibido radiación o sin recurrencia en la zona que se había sometido a radiación (3,6%). Las frecuencias correspondientes del grupo de control que recibieron quimioterapia sola fueron 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Las pacientes que desarrollan fístulas GI-vaginales también pueden desarrollar obstrucciones intestinales y necesitar intervención quirúrgica y ostomía derivativa.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fístula no GI

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístula, incluidas reacciones que provocan la muerte. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se informó que 1,8% de las pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control tenían fístulas vaginales no gastrointestinales, vesicales o fístulas del tracto genital femenino. Se observaron informes infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas de cuerpo además del tubo gastrointestinal (p. ej., fístula broncopleurales y biliar) con diferentes indicaciones. También se informaron fístulas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones se informaron en diversos puntos temporales durante el tratamiento, desde una semana a más de 1 año a partir del inicio de la administración de bevacizumab, y la mayoría de estas se produjeron en el plazo de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab podría afectar de manera adversa la cicatrización de heridas, los pacientes que se sometieron a una cirugía mayor en el plazo de los últimos 28 días se excluyeron de participar en ensayos clínicos de fase III. En ensayos clínicos de carcinoma metastásico del colon o el recto, no se observó un mayor riesgo de sangrado posoperatorio ni complicaciones en la cicatrización de heridas en los pacientes que se sometieron a una cirugía importante 28 a 60 días antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. Se observó un aumento de la incidencia de sangrado posoperatorio o complicación en la cicatrización de heridas en el plazo de 60 días después de una cirugía mayor si el paciente recibía tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15). Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de las heridas, incluyendo complicaciones de una anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal. En ensayos de cáncer de mama localmente recurrente y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,1% de los pacientes que recibían bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3). En ensayos clínicos de cáncer ovárico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,8% de los pacientes del grupo de bevacizumab en comparación con hasta 0,1% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia general de hipertensión (todos los grados) alcanzó hasta el 42,1% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 14% en los grupos de control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los CTC del NCI en pacientes que recibían bevacizumab varió de 0,4% a 17,9%. Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta 1,0% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,2% de los pacientes que se trataron con la misma quimioterapia como monoterapia. En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en 77,3% de los pacientes que recibían bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con 14,3% de los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. El porcentaje de hipertensión de grado 3 fue de 60,0% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con 11,7% en los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. No hubo eventos hipertensión de grado 4 o 5. Generalmente, se controló la hipertensión de forma adecuada con antihipertensivos administrados por vía oral como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez, derivó en la interrupción del tratamiento

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con bevacizumab o la hospitalización. Se informaron casos muy poco frecuentes de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. El riesgo de hipertensión relacionada con bevacizumab no se vinculó con las características iniciales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible

Se informaron casos poco frecuentes de pacientes que se trataron con bevacizumab y presentaron signos y síntomas que son coherentes con SERP, un trastorno neurológico poco común. La manifestación de este trastorno puede incluir convulsiones, cefaleas, alteración del estado mental, distorsión de la vista o ceguera cortical con o sin hipertensión asociada. La manifestación clínica de SERP a menudo es no específica; por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere la confirmación por medio de imágenes cerebrales, preferentemente con una IMR. En los pacientes que presentan SERP, se recomiendan la detección precoz de los síntomas y el tratamiento inmediato de los síntomas específicos que incluye el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada) además de la interrupción de la terapia con bevacizumab. Normalmente, los síntomas se resuelven o mejoran en el plazo de unos días después de la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes experimentaron algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP. En los ensayos clínicos, se informaron 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no recibieron confirmación radiológica por medio de IMR.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se informó proteinuria en el rango de 0,7% a 54,7% de pacientes que recibían bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió de clínicamente asintomática y transitoria, y de proteinuria leve a síndrome nefrótico, y la gran mayoría fue proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se informó proteinuria de grado 3 en hasta 10,9% de los pacientes tratados. Se informó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda evaluar si hay presencia de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Zirabev®. En la mayoría de los ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h derivaron en la suspensión de la administración de bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de sangrado de Grado 3 a 5 según NCI-CTCAE v.3, osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con hasta 4,5% en los grupos de control que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron reacciones de sangrado de grado 3 a 5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán. Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas con el tumor (consultar a continuación) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada con el tumor

Principalmente, se observó hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general en ensayos clínicos de pacientes que padecían Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo posibles incluyen histología de las células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aterosclerosis, ubicación central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que demostraron correlaciones de relevancia estadística con el sangrado fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas conocidas o tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos siguientes de fase III, mientras que se incluyó a los pacientes con histología tumoral desconocida. En pacientes con CPNM, a excepción de aquellos con histología predominante de células escamosas, se observaron reacciones de todo grado con una frecuencia de hasta 9,3% cuando se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 5% en los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. Se observaron reacciones de grado 3 a 5 en hasta 2,3% de los pacientes que se trataron con bevacizumab con quimioterapia en comparación con <1% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (NCI-CTCAE v.3). Es posible que se produzca hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general de repente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias tuvieron un desenlace mortal. Se informaron hemorragias gastrointestinales, que incluyeron sangrado rectal y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se evaluaron como hemorragias asociadas con el tumor. Además, rara vez se observó hemorragia asociada con el tumor en otros tipos y ubicaciones tumorales, incluidos los casos de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC. No se evaluó de manera prospectiva la incidencia de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC sin tratar que recibieran bevacizumab en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos tumorales, 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron sangrado del SNC (todos de grado 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios consecutivos en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se informó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 sujetos que se trataron con bevacizumab (1,2%) al momento del análisis de seguridad intermedio (NCI-CTCAE v.3). En todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes que se trataron con bevacizumab. Estas fueron más comúnmente epistaxis de grado 1 según la NCI-CTCAE v.3 que duró menos de cinco minutos, se resolvió sin intervención médica y no fue necesario cambiar el régimen de tratamiento de bevacizumab. Los datos de seguridad clínica indican que la incidencia de la hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Además, se presentaron reacciones menos comunes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o vaginal.

Tromboembolia

Tromboembolia arterial: Se observó un aumento de la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes que se trataron con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia arterial alcanzó hasta el 3,8% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 2,1% en los grupos de control con quimioterapia. Se informaron desenlaces mortales en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% de los pacientes que recibieron quimioterapia como monoterapia. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta 2,7% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,5% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. Se informó infarto de miocardio en hasta 1,4% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,7% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. En un ensayo clínico que evaluó la administración de bevacizumab en combinación con ácido 5-fluoruroacil/folínico, AVF2192g, se incluyeron

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para recibir el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolia venosa: La incidencia de las reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron la quimioterapia de control como monoterapia. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis. En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia venosa osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con entre 3,2% y 15,6% en los grupos de control. Se informaron reacciones tromboembólicas venosas de grado 3 a 5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta 7,8% de los pacientes que se trataron con quimioterapia y bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico). En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron eventos de tromboembolia venosa de grado 3 a 5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta 7,0% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y cisplatino. Es posible que los pacientes que experimentaron una reacción tromboembólica venosa tengan un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a la quimioterapia como monoterapia.

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, pero se produjeron principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se informó ICC de grado 3 o mayor (versión 3.0 de los CTCAE del NCI) en hasta 3,5% de los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta 0,9% de los pacientes en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas de manera concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o mayor para los grupos respectivos de bevacizumab y de control fueron similares a aquellas de los otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina y bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Asimismo, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todo grado fueron similares entre los grupos que recibieron antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que padecían ICC durante los ensayos con cáncer de mama metastásico (cMm) demostraron una mejora de los síntomas y/o la función del ventrículo izquierdo después de recibir terapia médica adecuada. En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron a los pacientes con ICC preexistente de grado II a IV según el NYHA (New York Heart Association). Por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas y/o radiación de la pared torácica puede ser un factor de riesgo de padecer ICC. Se observó un aumento de la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis de doxorubicina acumulativa mayor de 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC estuvo por encima de la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo que recibió R-CHOP y bevacizumab. Estos resultados indican que

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe considerar la observación clínica de cerca con evaluaciones cardíacas adecuadas para los pacientes que se exponen a dosis acumulativas de doxorubicina mayores de 300 mg/m² en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones de infusión

En algunos ensayos clínicos, se informaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron quimioterapia como monoterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta 5% en los pacientes que se trataron con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron infecciones de grado 3 a 5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 13% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia/fertilidad ovárica

En NSABP C-08, un ensayo de fase III de bevacizumab en tratamientos adyuvantes de pacientes con cáncer de colon, la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea que dura 3 meses o más, el nivel de hormona folículo estimulante (FSH) ≥ 30 mLU/mL y una prueba de embarazo de betagonadotropina coriónica humana (β -HCG) en suero con resultado negativo se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Se informaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% pacientes en el grupo de mFOLFOX-6 en comparación con 39% de los pacientes de grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. Luego de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en 86,2% de estas mujeres en evaluación. Se desconocen los efectos en la fertilidad a largo plazo del tratamiento con bevacizumab.

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Es posible que la disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteína en la orina se asocien con el tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos, se produjeron las siguientes alteraciones en los resultados de laboratorio de grado 3 y 4 en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (INR). Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (entre 1,5 y 1,9 veces el nivel inicial), con o sin proteinuria, se relacionan con la administración de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de las manifestaciones clínicas de deterioro renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones más frecuentes que se observaron en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia de grado 3 a 4 y trombocitopenia (NCI-CTCAE v.3), y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todo grado en comparación con aquellos pacientes de ≤ 65 años cuando se trataron con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de

hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes de >65 años que en el grupo de pacientes más jóvenes (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, también se informaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión, y se produjeron en al menos 5% más en el grupo que recibió CT+BV para los pacientes que se trataron con bevacizumab de ≥ 65 años de edad en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años. No se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones, incluidas perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes adultos mayores (>65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con aquellos de ≤ 65 años que se trataron con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab incorporado a la radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioblastoma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recientemente diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con aquel que se observó en otros tipos tumorales en adultos tratados con bevacizumab. En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual contra rhabdomioma y sarcoma de tejido blando no rhabdomioma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con aquel que se observó en adultos tratados con bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para su administración en pacientes menores de 18 años. En informes de bibliografía publicada, se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años de edad tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en el entorno de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrotizante, normalmente secundaria a las complicaciones de cicatrización de las lesiones, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (raro).
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones de infusión con las manifestaciones simultáneas posibles siguientes: disnea/dificultad para respirar, sofoco/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación del oxígeno, dolor de pecho, escalofríos intensos y náuseas/vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con o sin la administración concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Se informaron casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados, entre ellos, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron procedimientos dentales invasivos. Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab como monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos.



Estudios Clínicos Comparativos con Zirabev®

Los resultados del programa de ensayos clínicos de Zirabev® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Zirabev® y Avastin®.

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones de relevancia clínica de la quimioterapia administrada de forma concomitante con la farmacocinética de bevacizumab en función de los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional. No existieron diferencias de relevancia estadística ni relevancia clínica en la depuración de bevacizumab en pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones de relevancia clínica de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o las quimioterapias con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (según la medición de platino libre y total) y cisplatino administrados de forma simultánea. No es posible llegar a una conclusión sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma metastásico de células renales, se informó anemia microangiopática hemolítica (AMAH) en 7 de 19 pacientes que se trataron con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg por día). La AMAH es un trastorno hemolítico que puede manifestarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, se observaron hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), aumento de creatinina y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de la interrupción de la administración de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapia a base de platino o taxano

Se observaron aumentos de las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) principalmente en pacientes tratados con terapias a base de platino o taxano en el tratamiento de CPNM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se llevaron a cabo estudios de interacciones. No se deben administrar anticuerpos monoclonales EGFR para el tratamiento de mCRC en combinación con la quimioterapia que contiene bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con mCRC indican que la administración de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se asocia con una disminución en la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y/o la supervivencia global (OS, por



sus siglas en ingles), y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab y quimioterapia como monoterapia.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en ingles)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

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

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

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

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”. Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

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

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)



La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

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

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.



No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Inserto CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0 y la información para prescribir CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0 allegados mediante radicado 20191036213.

De acuerdo con información allegada, relacionada con la versión 0.3 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

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. Por lo tanto, de ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 ANGELIQ®

Expediente : 19946953
Radicado : 20191172343
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Bayer S.A.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Drospirenona Micro 15 y 1.03300mg de Estradiol Hemihidrato Micro 20 equivalente a 1mg de Estradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

Contraindicaciones:

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11 allegado mediante radicado No. 20191172343
- Información para prescribir Versión 11 allegada mediante radicado No. 20191172343

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de:

Síndrome climatérico en mujeres post-menopáusicas, incluyendo síntomas vasomotores (tales como sofocos y accesos de sudoración), trastornos del sueño, humor deprimido, nerviosismo y condiciones atróficas urogenitales causadas por producción deficiente de estrógenos endógenos debida a menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres con útero intacto.

Prevención de la osteoporosis post-menopáusica

Nueva dosificación / grupo etario

Forma de administración

Vía oral

Pauta posológica

¿Cómo comenzar Angeliq?

Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

Posología

Se toma un comprimido una vez al día.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Para mujeres de 65 años o mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se observó un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa.

Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedente de enfermedad renal severa en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Embarazo o lactancia

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, *el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente* en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitores de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

- Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

- Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que solo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01] ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

- Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).



- Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- Tumores hepáticos

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia
Enfermedad benigna de las mamas
Asma
Migraña
Porfiria
Otosclerosis
Lupus eritematoso sistémico
Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Nuevas reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos graves asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal también se exponen en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Las reacciones farmacológicas adversas (ADR) más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado del tracto genital femenino y dolores gastrointestinales y abdominales. Se presentaron en $\geq 6\%$ de las usuarias. Estas son también las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con la dosis baja de Angeliq (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP) que ocurrieron en $> 2\%$ de las usuarias. Las irregularidades del sangrado habitualmente desaparecen durante el tratamiento continuo. La frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas serias son eventos tromboembólicos arteriales y venosos, así como cáncer de mama.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con Angeliq se resumen en las tablas siguientes. Las reacciones adversas en la Tabla Angeliq (1 mg de E2) se registraron en 13 estudios clínicos de fase 2 y 3 con Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP N=2842=100%) y en la Tabla Angeliq de dosis baja (0.5 mg de E2) en 2 estudios clínicos de fase 3 con Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; N=853=100%).

Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$).

Tabla: Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP, 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP); Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP)

	Angeliq			Angeliq de baja dosis		
Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Labilidad emocional			Labilidad emocional	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña				Migraña
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*
Trastornos gastrointestinales		Dolor gastrointestinal y abdominal			Dolor gastrointestinal y abdominal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario*** sangrado del tracto genital femenino	Pólipo cervical	Cáncer de mama**		Dolor mamario** * Sangrado del aparato genital femenino	Pólipo cervical Cáncer de mama**

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

- *

Evidencia de relación y frecuencia estimada deducidas de los estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT).
En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen los siguientes grupos de entidades médicas: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico
- **

Evidencia de relación deducida de la experiencia post-comercialización; estimación de la frecuencia deducida de los ensayos clínicos con Angeliq.
- ***

Incluyendo molestias en las mamas

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación:

Tumores

- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Tumores malignos y condiciones premalignas influenciados por esteroides sexuales (si tal condición se conoce, ésta constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)



- En estudios epidemiológicos, se asoció la TRH solo con estrógenos así como con estrógenos y progestina combinados a un riesgo ligeramente aumentado de contraer cáncer de ovario. Es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Otras afecciones

- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.)
- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)
- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravamiento de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema

Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

Nuevas interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden producir una mayor eliminación de las hormonas sexuales y, por consiguiente, cambios en el perfil del sangrado uterino o reducción del efecto terapéutico. La inducción enzimática se puede observar después de unos días de tratamiento, mientras que la inducción máxima se observa generalmente en el plazo de unas semanas. Luego del cese del tratamiento con el medicamento, la inducción de las enzimas puede continuar durante 4 semanas.

Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por la inducción de las enzimas), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en la depuración de las hormonas sexuales:

Cuando se administran concomitantemente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o ambos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4, como los antimicóticos azoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina o estrógeno o ambos.

Interacción con alcohol

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de E2 circulantes.

Efecto de Angeliq sobre otros medicamentos

Según los estudios de interacción in vivo realizados con voluntarias que usaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante de la DRSP a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos, mediado por enzimas del citocromo P450.

- Interacción farmacodinámica con medicamentos antihipertensivos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y medicamentos antihipertensivos, p. ej., inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida, pueden presentar una disminución adicional de la presión arterial. Es improbable que el empleo combinado de Angeliq y medicamentos AINE o antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos tres tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
-

Nuevas indicaciones:

- **Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el manejo de síntomas vasomotores y urogenitales moderados o severos debidos a menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres con útero intacto.**
- **Para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo ha de ser considerada en mujeres con un alto riesgo de osteoporosis, previa una cuidadosa consideración de manejo no estrogénico, que incluya adecuada actividad física, exposición a la luz solar e ingesta de calcio y vitamina D.**

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedente de enfermedad renal severa en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Embarazo o lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Trastornos trombofílicos conocidos como deficiencia de proteína C, proteína S ó antitrombina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

-Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.

-La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.

-Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.



- **Tromboembolismo venoso**

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- **Tromboembolismo arterial**

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- **Enfermedad de la vesícula biliar**

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- **Demencia**

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

- **Cáncer de mama**

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que solo contienen estrógenos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01] ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

- **Cáncer de ovario**

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

- **Cáncer endometrial**

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- **Tumores hepáticos**

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la



concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda. Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia
Enfermedad benigna de las mamas
Asma
Migraña
Porfiria
Otosclerosis
Lupus eritematoso sistémico
Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos graves asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal también se exponen en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Las reacciones farmacológicas adversas (ADR) más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado del tracto genital femenino y dolores gastrointestinales y abdominales. Se presentaron en $\geq 6\%$ de las usuarias. Estas son también las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con la dosis baja de Angeliq (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP) que ocurrieron en $> 2\%$ de las usuarias. Las irregularidades del sangrado habitualmente desaparecen durante el tratamiento continuo. La frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas serias son eventos tromboembólicos arteriales y venosos, así como cáncer de mama.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con Angeliq se resumen en las tablas siguientes. Las reacciones adversas en la Tabla Angeliq (1 mg de E2) se registraron en 13 estudios clínicos de fase 2 y 3 con Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP N=2842=100%) y en la Tabla Angeliq de dosis baja (0.5 mg de E2) en 2 estudios clínicos de fase 3 con Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; N=853=100%).

Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$).

Tabla: Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP, 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP); Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP)

	Angeliq			Angeliq de baja dosis		
Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Labilidad emocional			Labilidad emocional	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña				Migraña
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*
Trastornos gastrointestinales		Dolor gastrointestinal y abdominal			Dolor gastrointestinal y abdominal	
Trastornos del aparato reproductor y de la	Dolor mamario*** sangrado	Pólipo cervical	Cáncer de mama**		Dolor mamario***	Pólipo cervical

	Angeliq			Angeliq de baja dosis		
Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
mama	del tracto genital femenino				Sangrado del aparato genital femenino	Cáncer de mama**

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

- *

Evidencia de relación y frecuencia estimada deducidas de los estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT).
En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen los siguientes grupos de entidades médicas: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico
- **

Evidencia de relación deducida de la experiencia post-comercialización; estimación de la frecuencia deducida de los ensayos clínicos con Angeliq.
- ***

Incluyendo molestias en las mamas

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación:

Tumores

- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Tumores malignos y condiciones premalignas influenciados por esteroides sexuales (si tal condición se conoce, ésta constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)
- En estudios epidemiológicos, se asoció la TRH solo con estrógenos así como con estrógenos y progestina combinados a un riesgo ligeramente aumentado de contraer cáncer de ovario. Es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Otras afecciones

- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.)
- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)



- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravamiento de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden producir una mayor eliminación de las hormonas sexuales y, por consiguiente, cambios en el perfil del sangrado uterino o reducción del efecto terapéutico. La inducción enzimática se puede observar después de unos días de tratamiento, mientras que la inducción máxima se observa generalmente en el plazo de unas semanas. Luego del cese del tratamiento con el medicamento, la inducción de las enzimas puede continuar durante 4 semanas.

Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por la inducción de las enzimas), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4, como los antimicóticos azoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina o estrógeno o ambos.

Interacción con alcohol

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de E2 circulantes.

Efecto de Angeliq sobre otros medicamentos

Según los estudios de interacción in vivo realizados con voluntarias que usaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante de la DRSP a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos, mediado por enzimas del citocromo P450.



- **Interacción farmacodinámica con medicamentos antihipertensivos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)**

Las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y medicamentos antihipertensivos, p. ej., inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida, pueden presentar una disminución adicional de la presión arterial. Es improbable que el empleo combinado de Angeliq y medicamentos AINE o antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos tres tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Otras formas de interacción

- **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio

Con relación a la dosificación/grupo etario, la Sala considera que esta no debe figurar dado que el producto está indicado en pacientes posmenopáusicas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones y contraindicaciones aprobado en este concepto.

3.4.1.2 ESMERON® 50mg/ 5mL

Expediente : 1983938
Radicado : 20181141999 / 20181160211 / 20191155596
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:
Cada 5 mL contiene 50mg de Bromuro de Rocuronio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Relajante muscular periférico no despolarizante útil para facilitar la intubación endotraqueal y conseguir una relajación de la musculatura esquelética durante las intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al compuesto o sus análogos o al bromuro, embarazo. Advertencias y precauciones: enfermedades hepáticas o del tracto biliar, disfunción renal, enfermedades neuromusculares, enfermedad cardiovascular descompensada, edad avanzada, obesidad, hipotermia, trastornos hidroelectrolíticos y ácido básicos. Adminístrese con precaución en pacientes que reciban concomitantemente, otros medicamentos que afecten la transmisión neuromuscular. Debido a que el bromuro de rocuronio provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en pacientes tratados con este fármaco hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005061 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir Versión 072018

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y de secuencia rápida, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía.

Esmeron® también está indicado como adyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

Para la población pediátrica: Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía en pacientes pediátricos desde neonatos hasta adolescentes.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y modo de administración

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron® sólo debería ser administrado por médicos experimentados familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos, o bajo la supervisión de los mismos.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de Esmeron® deberá ser individualizada para cada paciente. Al determinar la dosis se deberá tener en cuenta el método de anestesia utilizado y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalatorios potencian los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares como Esmeron®, esta potenciación, sin embargo, llega a ser clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. Por consiguiente, los ajustes de las concentraciones deben ser realizadas para administrar pequeñas dosis de mantenimiento a intervalos menos frecuentes o uso de bajas rangos de infusión de Esmeron® durante procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia por inhalación.

Riesgo de errores de medicación: La administración accidental de agentes de bloqueo neuromuscular puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales. Almacenar Esmeron® con la tapa y agrafe intactos y en una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto.

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir como guía general para intubación traqueal y relajación muscular para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para el uso en UCI.

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de 1,0 mg.kg⁻¹ de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para uso de bromuro de rocuronio para inducción de secuencia rápida de anestesia en pacientes sometidas a Cesárea referirse a la sección 4.6.

Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan observado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio e incrementa la duración de la acción.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, se deberá disminuir la dosis a $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deberían ser administradas preferiblemente cuando la altura de la respuesta al estímulo único se haya recuperado al 25% de la altura de la respuesta al estímulo único de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Infusión continua:

Si el bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La velocidad de infusión deberá ajustarse para mantener la respuesta al estímulo único en el 10% de la respuesta al estímulo único de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la velocidad de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de $0,3$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ y bajo anestesia inhalada, la velocidad de infusión varía de $0,3$ a $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de velocidad de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos:

En neonatos (0 – 28 días), infantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), la dosis recomendada para intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de infusión son idénticas a las utilizadas en adultos, excepto en los niños, que podrían requerir velocidades de infusión más altas. En niños se recomiendan las mismas velocidades de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta al estímulo único al 10% de la altura del estímulo único de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente del método de anestesia utilizado, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es de 0,075-0,1 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, y la velocidad de infusión recomendada es de 0,3-0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹.

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal que excede en un 30% o más el peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal se deberán utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la respuesta al estímulo único se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en TOF) en pacientes adultos es de 0,3 – 0,6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6 – 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

Se encontró una larga variabilidad en pacientes en las velocidades de infusión por hora en estudios clínicos controlados, con velocidades de infusión por hora promedio entre 0,2 a 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ dependiendo de la naturaleza y el alcance de la falla de órganos, la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para dar un óptimo control individual al paciente se recomienda un estricto monitoreo en la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

Esmeron® no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y ancianos en cuidados intensivos debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

Esmeron® se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Método Apropiado de Administración y Monitoreo.

Debido a que Esmeron® causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

Curarización Residual.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha informado curarización residual para Esmeron®. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post-operatoria como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente. Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes reversores deben ser considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha informado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a Largo Plazo en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes en la UCI en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben ambos agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Uso con Suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Esmeron® se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de Muerte Debido a Errores de Medicación.

La administración de Esmeron® resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del Esmeron®

Enfermedad del tracto hepático y/o biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis este debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepática y/o biliar y/o falla renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes una acción prolongada se ha observado con dosis 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Enfermedades neuromusculares

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la poliomielitis ya que la respuesta a los agentes bloqueadores puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (Eaton-Lambert) pequeñas dosis de Esmeron® pueden tener efectos profundos y Esmeron® debería ser titulado para la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas el efecto bloqueador neuromuscular de Esmeron® es incrementado y la duración es prolongada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada para la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Esmeron®

La hipopotasemia (por ejemplo después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercadmia y caquexia. Alteraciones electrolíticas severas, pH sanguíneo modificado y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, en respuesta a los requerimientos del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.13, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Información para prescribir Versión 072018**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y de secuencia rápida, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía.

Esmeron® también está indicado como adyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

Para la población pediátrica: Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y para

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía en pacientes pediátricos desde neonatos hasta adolescentes.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y modo de administración

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron® sólo debería ser administrado por médicos experimentados familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos, o bajo la supervisión de los mismos.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de Esmeron® deberá ser individualizada para cada paciente. Al determinar la dosis se deberá tener en cuenta el método de anestesia utilizado y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalatorios potencian los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares como Esmeron®, esta potenciación sin embargo, llega a ser clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. Por consiguiente los ajustes de las concentraciones deben ser realizadas para administrar pequeñas dosis de mantenimiento a intervalos menos frecuentes o uso de bajas rangos de infusión de Esmeron® durante procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia por inhalación.

Riesgo de errores de medicación: La administración accidental de agentes de bloqueo neuromuscular puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales. Almacenar Esmeron® con la tapa y agrafe intactos y en una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto.

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir como guía general para intubación traqueal y relajación muscular para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para el uso en UCI.

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de 1,0 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para uso de bromuro de rocuronio para inducción de secuencia rápida de anestesia en pacientes sometidas a Cesárea referirse a la sección 4.6.

Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan observado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio e incrementa la duración de la acción.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,15 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, se deberá disminuir la dosis a 0,075-0,1 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deberían ser administradas preferiblemente cuando la altura de la respuesta al estímulo único se haya recuperado al 25% de la altura de la respuesta al estímulo único de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Infusión continua:

Si el bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La velocidad de infusión deberá ajustarse para mantener la respuesta al estímulo único en el 10% de la respuesta al estímulo único de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la velocidad de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de 0,3 a 0,6 mg.kg-1.h-1 y bajo anestesia inhalada, la velocidad de infusión varía de 0,3 a 0,4 mg.kg-1.h-1. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de velocidad de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos:

En neonatos (0 – 28 días), infantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), la dosis recomendada para intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de infusión son idénticas a las utilizadas en adultos, excepto en los niños, que podrían requerir velocidades de infusión más altas. En niños se recomiendan las mismas velocidades de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta al estímulo único al 10% de la altura del estímulo único de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de 0,6 mg.kg-1 para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente del método de anestesia utilizado, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de 0,075-0,1 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, y la velocidad de infusión recomendada es de 0,3-0,4 mg.kg-1.h-1.

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal que excede en un 30% o más el peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal



Para la intubación traqueal se deberán utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la respuesta al estímulo único se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en TOF) en pacientes adultos es de 0,3 – 0,6 mg.kg-1.h-1 durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6 – 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

Se encontró una larga variabilidad en pacientes en las velocidades de infusión por hora en estudios clínicos controlados, con velocidades de infusión por hora promedio entre 0,2 a 0,5 mg.kg-1.h-1 dependiendo de la naturaleza y el alcance de la falla de órganos, la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para dar un óptimo control individual al paciente se recomienda un estricto monitoreo en la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

Esmeron® no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y ancianos en cuidados intensivos debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

Esmeron® se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Método Aprobado de Administración y Monitoreo.

Debido a que Esmeron® causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

Curarización Residual.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha informado curarización residual para Esmeron®. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post-operatoria como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente. Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes reversores deben ser

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha informado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a Largo Plazo en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes en la UCI en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben ambos agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Uso con Suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Esmeron® se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de Muerte Debido a Errores de Medicación.

La administración de Esmeron® resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del Esmeron®

Enfermedad del tracto hepático y/o biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis este debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepática y/o biliar y/o falla renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes una acción prolongada se ha observado con dosis 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedades neuromusculares

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la poliomielitis ya que la respuesta a los agentes bloqueadores puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (Eaton-Lambert) pequeñas dosis de Esmeron® pueden tener efectos profundos y Esmeron® debería ser titulado para la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas el efecto bloqueador neuromuscular de Esmeron® es incrementado y la duración es prologada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada para la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Esmeron®

La hipopotasemia (por ejemplo después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercadmia y caquexia. Alteraciones electrolíticas severas, pH sanguíneo modificado y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

3.4.1.3 TRIUMEQ 50MG/ 600MG / 300MG

Expediente : 20081132
Radicado : 20181254547 / 20191155018
Fecha : 13/08/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos mayores de 18 años de edad, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia (documentada o por sospecha clínica) a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en triumeq.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

Precauciones y advertencias

Reacciones de hipersensibilidad:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) y comparten algunas características en común como fiebre y/o sarpullido con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una RHS con triumeq es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra RHS a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo HLA-B*5701. No obstante, se han reportado RHS a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

Lo siguiente debe respetarse:

O se debe considerar la evaluación para el estado de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de HLA-b*5701 que han tolerado previamente el abacavir.

O triumeq nunca se debe iniciar en pacientes portadores de HLA-B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-b*5701 que hayan tenido una sospecha de rhs al abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.

O se debe recordar a cada paciente que lea el folleto para el paciente que se incluye en el empaque de triumeq. Se les debe recordar la importancia de retirar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.

O en todo paciente tratado con triumeq, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.

O triumeq debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo HLA-b*5701, si se sospecha una RHS. El retraso en la suspensión del tratamiento con triumeq después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.

O los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de triumeq, para evitar reiniciar abacavir.

O después de detener el tratamiento con triumeq por razones de una RHS sospechosa, jamás debe reiniciarse triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.

O reiniciar productos con abacavir después de una rhs sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

O si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar triumeq. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de rhs también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una rhs con la reintroducción de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) y que la reintroducción de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

O descripción clínica de RHS con dolutegravir:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por sarpullido, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

O descripción clínica de RHS con abacavir:

Las RHS a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la rhs a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados a rhs empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con triumeq en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como NPC). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio



es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C.

Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con triumeq en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si triumeq se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el HIV.

Transmisión de infecciones:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del HIV a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

Infarto al miocardio: varios estudios observacionales, epidemiológicos, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir.

Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por triumeq.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triumeq no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

Debido a que la dosis recomendada de tivicay es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. No se recomienda el uso de triumeq en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar triumeq 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

Enfermedad hepática: no se ha establecido la seguridad y eficacia de triumeq en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Triumeq no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes vih negativo expuestos in utero y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Osteonecrosis: aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al tar. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Resistencia al medicamento: dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de triumeq para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005547 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018
- Información para prescribir Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018
- Tarjeta de Alerta GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018

Nuevas indicaciones:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina).

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

El tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no debe administrarse a adultos que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales.

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en adultos y adolescentes que pesan al menos 40kg es de un comprimido una vez al día.

- Niños

Actualmente, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad, ya que no es posible ajustar la dosis. Actualmente no existen datos clínicos sobre esta combinación.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ancianos

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- Insuficiencia renal

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Lamivudina debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

- Insuficiencia hepática

Puede ser necesario disminuir la dosis de Abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, deben utilizarse las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina cuando se considere necesario. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018**
- **Información para prescribir Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018**
- **Tarjeta de Alerta GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018**

Nuevas indicaciones:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina).

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

El tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no debe administrarse a adultos que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales.

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones

- **Adultos y adolescentes**

La dosis recomendada de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en adultos y adolescentes que pesan al menos 40kg es de un comprimido una vez al día.

- **Niños**

Actualmente, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad, ya que no es posible ajustar la dosis. Actualmente no existen datos clínicos sobre esta combinación.

- **Ancianos**

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- **Insuficiencia renal**

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Lamivudina debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

- **Insuficiencia hepática**

Puede ser necesario disminuir la dosis de Abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, deben utilizarse las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina cuando se considere necesario. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C).

3.4.1.4 CERAZETTE® TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 19924192
Radicado : 20181267983 / 20191154022
Fecha : 12/08/2019

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0,075mg de Desogestrel

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Alternativo en anticoncepción oral, en particular si están contraindicados los estrógenos y en mujeres lactantes.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado. Trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Tumores progestágeno dependientes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004866 emitido mediante Acta No. 03 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 03-2016 allegada mediante radicado No. 20181267983

Nuevas indicaciones

Anticonceptivo

Nuevas contraindicaciones

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

Conocimiento o sospecha de embarazo.

Trastorno Tromboembólico venoso activo.

Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Conocimiento o sospecha de condiciones malignas sensibles a los esteroides sexuales.

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1.

<i>Grupo etario</i>	<i>Casos esperados en usuarias de AOs combinados</i>	<i>Casos esperados en no usuarias</i>
16-19 años	4,5	4
20-24 años	17,5	16
25-29 años	48,7	44
30-34 años	110	100
35-39 años	180	160
40-44 años	260	230

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnostico mas temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.

Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.

Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.

El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.

Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; angioedema (hereditario).

Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Examen médico/consultas: Antes de la prescripción se deberá realizar una historia clínica completa y se recomienda realizar un examen ginecológico completo para excluir un embarazo. También se deberán investigar los trastornos hemorrágicos, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo entre los controles depende de las circunstancias de cada caso individual. Si el producto prescrito pudiera incidir en una enfermedad latente o manifiesta, los exámenes de control deberán ser programados en consecuencia. A pesar del hecho de que Cerazette se toma de manera regular, pueden ocurrir alteraciones del sangrado. Si el sangrado es muy frecuente e irregular, se deberá considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, se deberá descartar una causa orgánica. El control de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se han tomado o no de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento. Se deberá advertir a las pacientes que Cerazette no brinda protección contra el HIV (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia: La eficacia de Cerazette puede ser reducida en el caso de omisión de tabletas, trastornos gastrointestinales o el uso de medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Cambios en el patrón de sangrado vaginal: Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno solo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Cerazette es asesorada cuidadosamente en este sentido. La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo.

Desarrollo folicular: Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Raramente requieren intervención quirúrgica.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Cerazette sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo, Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo, Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.



Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Pruebas de laboratorio: Los datos obtenidos con los AOCs han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos con progestágeno solo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas contraindicaciones:

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

Conocimiento o sospecha de embarazo.

Trastorno tromboembólico venoso activo.

Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Conocimiento o sospecha de condiciones malignas sensibles a los esteroides sexuales. Sangrado vaginal no diagnosticado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1.

Grupo etario	Casos esperados en usuarias de AOs combinados	Casos esperados en no usuarias
16-19 años	4,5	4
20-24 años	17,5	16
25-29 años	48,7	44
30-34 años	110	100
35-39 años	180	160
40-44 años	260	230

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnostico mas temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.

Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.

Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.

El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el



momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.

La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.

Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; angioedema (hereditario).

Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Examen médico/consultas: Antes de la prescripción se deberá realizar una historia clínica completa y se recomienda realizar un examen ginecológico completo para excluir un embarazo. También se deberán investigar los trastornos hemorrágicos, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo entre los controles depende de las circunstancias de cada caso individual. Si el producto prescrito pudiera incidir en una enfermedad latente o manifiesta, los exámenes de control deberán ser programados en consecuencia. A pesar del hecho de que Cerazette se toma de manera regular, pueden ocurrir alteraciones del sangrado. Si el sangrado es muy frecuente e irregular, se deberá considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, se deberá descartar una causa orgánica. El control de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se han tomado o no de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento. Se deberá advertir a las pacientes que Cerazette no brinda protección contra el HIV (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia: La eficacia de Cerazette puede ser reducida en el caso de omisión de tabletas, trastornos gastrointestinales o el uso de medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Cambios en el patrón de sangrado vaginal: Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno solo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Cerazette es asesorada cuidadosamente en este sentido. La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo.



Desarrollo folicular: Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Raramente requieren intervención quirúrgica.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Cerazette sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados, pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo, ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo, Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Pruebas de laboratorio: Los datos obtenidos con los AOCs han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos con progestágeno solo.

En cuanto a la solicitud de modificación de indicaciones, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el interesado no presentó soporte para la modificación de indicaciones solicitada “anticonceptivo”, la Sala recomienda negar la modificación de indicaciones y ratifica que la indicación debe permanecer conforme a la actualmente aprobada en el Registro Sanitario.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto no se ajusta a lo aprobado en el presente concepto en cuanto a la indicación.

3.4.1.5 XARELTO® 2,5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181187928 / 20191015235 / 20191129091 / 20191175325
Fecha : 09/09/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Rivaroxabán micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con aas más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.



Contraindicaciones:

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. Ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto® está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto® en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Medicación concomitante

Precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y GP-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con $CRc < 30 - 15$ ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ($CRc < 15$ ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con aas.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con aas debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y AAS o con Xarelto® y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con sca, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios aas solo o aas más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprolifaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con aas solo o con aas más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto® tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

La seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto®

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®

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. 2019022130 con el fin de:

Revocar la decisión de negar la modificación para aprobar una indicación nueva del registro sanitario de Xarelto® y por consiguiente sea emitida una Resolución que otorgue la aprobación de la nueva indicación del registro sanitario No. INVIMA 2014M-0015572 para el medicamento con marca registrada Xarelto 2.5mg, esto es:

Xarelto® administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario

Nuevas indicaciones:

Rivaroxaban administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

Rivaroxaban administrado concomitantemente con ácido acetil salicílico (ASA) está indicado para la disminución del riesgo de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o con enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos (compromiso de dos o mas lechos vasculares, historia de falla cardíaca o diabetes).

Nueva dosificación/ grupo etario:

SCA: Método de administración: Vía oral

SCA: Dosis habitual recomendada

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

SCA: Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.

Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

SCA: Método y frecuencia de administración

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario.

Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

SCA: Dosis olvidada

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de Xarelto® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)-

Posología y método de administración
EAC o EAP: Método de administración
Uso oral

EAC o EAP: Dosis usual recomendada
El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

EAC o EAP: Duración del tratamiento
La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.
En pacientes con un evento trombótico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

EAC o EAP: Método y frecuencia de administración
En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con 75-100 mg de AAS una vez al día puede iniciarse en cualquier momento.
Un comprimido de Xarelto® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día.
Los comprimidos de Xarelto® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

EAC o EAP: Dosis olvidada
Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de Xarelto® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.
La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.6 ULTRAVIST® 300

Expediente : 19999096
Radicado : 20181205037 / 20191159775 / 20191166998
Fecha : 28/08/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada mL contiene 623.4mg de Iopramida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Medio de contraste



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la iopamida y a los medios de contraste yodados, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones graves de las funciones renales y hepáticas. Insuficiencia cardíaca, circulatoria, enfisema pulmonar. Arteriosclerosis cerebral, diabetes mellitus, convulsiones de origen cerebral, hipertensión tiroidea, bocio modular blando y mieloma múltiple.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002121 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998
- Información para prescribir Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones:

Solamente para Ultravist 300 y Ultravist 370: No están indicados para uso en Mielografía, Ventriculografía cerebral y Cisternografía.

No debería ser administrado a pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad moderadas o severas a Ultravist.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración, Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.



Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material



del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998
- Información para prescribir Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones:

Solamente para Ultravist 300 y Ultravist 370: No están indicados para uso en Mielografía, Ventriculografía cerebral y Cisternografía.

No debería ser administrado a pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad moderadas o severas a Ultravist.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración, sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.



Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.



Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

3.4.1.7 LINDISC® 50

Expediente : 209175
Radicado : 20191171391
Fecha : 03/09/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada parche de 12,5 cm² contiene Hemihidrato de estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)
3.90000 mg

Forma farmacéutica: Sistema Transdermico

Indicaciones:

Terapia de sustitución estrogénica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 15 allegado mediante radicado No. 20191171391
- Información para prescribir versión 15 allegado mediante radicado No. 20191171391

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los signos y síntomas de la deficiencia de estrógeno debida a menopausia natural o castración. Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

Nueva dosificación / grupo etario

Pauta posológica

Control de los síntomas del climaterio

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Climara. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con la dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

Prevención de la osteoporosis

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo iniciar Climara

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Dosificación

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente.

Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Climara durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

Modo de aplicación

Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Climara sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Climara no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

Parche perdido u omisión de su colocación

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.
- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días

Nueva vía de administración:

Método de administración

Sistema de administración transdérmica

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

No debe iniciarse una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en presencia de cualquiera de las siguientes afecciones. Si cualquiera de las afecciones aparece durante el uso de la TRH, el producto debe detenerse de inmediato.

- Embarazo y lactancia
- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Climara

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.



Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Climara, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitores de oclusión cerebrovascular.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

epilepsia

enfermedad mamaria benigna

asma

migraña

porfiria

otosclerosis

lupus eritematoso sistémico

corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

También se mencionan efectos indeseables graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal en la sección “Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo”.

La siguiente tabla (Clasificación de órganos del sistema y término preferido del MedDRA) atribuye frecuencias a los efectos indeseables de Climara. Esas frecuencias se basan en datos de estudios clínicos. Las reacciones adversas informadas más comúnmente con Climara durante los estudios clínicos fueron irritación en el lugar de aplicación y dolor de mamas (>10%). Los síntomas en el lugar de aplicación normalmente son leves y pueden incluir eritema, picazón, sensación de ardor o formación de vesículas. En las siguientes tablas se brinda un resumen de las reacciones adversas más frecuentes de Climara:

Clasificación de órganos del sistema (System Organ Classification, SOC)	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100)
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, hinchazón, náuseas	
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Irritación en el sitio de la aplicación	Edema	
Investigaciones		Cambios en el peso corporal	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos	Migraña
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor de mamas	Dolor a la palpación en las mamas, cambios en el patrón de sangre uterino (incluidos sangrado y manchado durante el tratamiento)	Aumento del tamaño de las mamas

Otros efectos secundarios que se informaron en usuarias de terapia de reemplazo de estrógenos pero en los que la asociación con Climara no se ha confirmado ni refutado son:

	Evento adverso
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Empeoramiento de la porfiria
Trastornos gastrointestinales	Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestásica
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, cambios en la cantidad de secreción cervical
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Cloasma o melasma que puede persistir tras la interrupción del fármaco, dermatitis alérgica por contacto, prurito posinflamatorio, exantema generalizado

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La TRH solo con estrógenos así como con estrógeno combinado con progestágeno se asoció con un aumento leve en el riesgo de cáncer de ovario en los estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Efectos de otros productos médicos a Climara

La interacción puede ocurrir con fármacos que inducen enzimas microsómicas, lo cual puede causar una mayor depuración de hormonas sexuales y puede causar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o una disminución del efecto terapéutico

Las sustancias que aumentan la depuración de hormonas sexuales (menor eficacia por la inducción enzimática), por ejemplo: Fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de apenas algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede sostenerse por aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables en la depuración de hormonas sexuales:

Cuando se administra junto con hormonas sexuales, muchos inhibidores proteásicos de VIH/VHC o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no-nucleósido pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógenos en plasma. Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas):

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados como fungicidas azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones de estrógeno en sangre.

Interacción con el alcohol

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de la TRH puede provocar elevaciones de los niveles circulantes de estradiol.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

- Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el manejo de síntomas vasomotores y urogenitales moderados o severos debidos a menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres con útero intacto.
- Para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo ha de ser considerada en mujeres con un alto riesgo de osteoporosis, previa una cuidadosa consideración de manejo no estrogénico, que incluya adecuada actividad física, exposición a la luz solar e ingesta de calcio y vitamina D.

Nueva dosificación / grupo etario

Pauta posológica

Control de los síntomas del climaterio

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Climara. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con la dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

Prevención de la osteoporosis

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo iniciar Climara

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Dosificación

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente.

Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Climara durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

Modo de aplicación

Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Climara sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Climara no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

Parche perdido u omisión de su colocación

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.
- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

No debe iniciarse una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en presencia de cualquiera de las siguientes afecciones. Si cualquiera de las afecciones aparece durante el uso de la TRH, el producto debe detenerse de inmediato.

- Embarazo y lactancia
- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Climara
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Trastornos trombofílicos conocidos como deficiencia de proteína C, proteína S ó antitrombina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de



accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH. El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Climara, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

epilepsia

enfermedad mamaria benigna

asma

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

migraña
porfiria
otosclerosis
lupus eritematoso sistémico
corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

También se mencionan efectos indeseables graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal en la sección “Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo”.

La siguiente tabla (Clasificación de órganos del sistema y término preferido del MedDRA) atribuye frecuencias a los efectos indeseables de Climara. Esas frecuencias se basan en datos de estudios clínicos. Las reacciones adversas informadas más comúnmente con Climara durante los estudios clínicos fueron irritación en el lugar de aplicación y dolor de mamas (>10%). Los síntomas en el lugar de aplicación normalmente son leves y pueden incluir eritema, picazón, sensación de ardor o formación de vesículas. En las siguientes tablas se brinda un resumen de las reacciones adversas más frecuentes de Climara:

Clasificación de órganos del sistema (System Organ Classification, SOC)	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100)
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, hinchazón, náuseas	
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Irritación en el sitio de la aplicación	Edema	
Investigaciones		Cambios en el peso corporal	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos	Migraña
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor de mamas	Dolor a la palpación en las mamas, cambios en el patrón de sangre uterino (incluidos sangrado y manchado durante el tratamiento)	Aumento del tamaño de las mamas

Otros efectos secundarios que se informaron en usuarias de terapia de reemplazo de estrógenos pero en los que la asociación con Climara no se ha confirmado ni refutado son:

	Evento adverso
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Empeoramiento de la porfiria
Trastornos gastrointestinales	Vómitos
Trastornos hepato biliares	Ictericia colestásica
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, cambios en la cantidad de secreción cervical
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Cloasma o melasma que puede persistir tras la interrupción del fármaco, dermatitis alérgica por contacto, prurito posinflamatorio, exantema generalizado

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La TRH solo con estrógenos, así como con estrógeno combinado con progestágeno se asoció con un aumento leve en el riesgo de cáncer de ovario en los estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efectos de otros productos médicos a Climara

La interacción puede ocurrir con fármacos que inducen enzimas microsómicas, lo cual puede causar una mayor depuración de hormonas sexuales y puede causar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o una disminución del efecto terapéutico

Las sustancias que aumentan la depuración de hormonas sexuales (menor eficacia por la inducción enzimática), por ejemplo: Fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de apenas algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede sostenerse por aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables en la depuración de hormonas sexuales:



Cuando se administra junto con hormonas sexuales, muchos inhibidores proteásicos de VIH/VHC o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no-nucleósido pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógenos en plasma. Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas):

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados como fungicidas azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones de estrógeno en sangre.

Interacción con el alcohol

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de la TRH puede provocar elevaciones de los niveles circulantes de estradiol.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

En cuanto a la solicitud de modificación de la vía de administración, la Sala no recomienda su aprobación, dado que la misma se trata de de una descripción diferente de la vía de administración actualmente registrada para el producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones y contraindicaciones aprobado en este concepto.

3.4.1.8 ACECNOU 2 G

Expediente : 20084155
Radicado : 20191028401 / 20191169350
Fecha : 30/08/2019
Interesado : Faes Farma S.A.S.

Composición:

Cada sobre contiene 3,754g de Fosfomicina trometamol equivalente a 2g de Fosfomicina base.

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas. Infecciones urinarias ost-operatorias. Profilaxis y terapia de la cistitis postcoital. Profilaxis de las infecciones del tracto urinario en las intervenciones quirúrgicas y de las maniobras diagnósticas instrumentales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Su administración en casos de embarazo y lactancia se hará evaluando el riesgo/beneficio y bajo directo control médico. En caso de paciente con diabetes mellitus se debe tener en cuenta que el producto contiene azúcar.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008187 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018 allegado mediante radicado No. 20191028401

Nuevas indicaciones:

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana. Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina. Durante el tratamiento con fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por *Clostridium difficile* (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltas; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas:

En algunos casos se han presentado náusea, pirosis y diarrea. Con menos frecuencia se han observado reacciones alérgicas con rash cutáneo. En general, estos efectos indeseables se resuelven de modo espontáneo, rápidamente, sin intervenciones terapéuticas específicas y particulares. Raras veces han sido señaladas reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 2018 allegado mediante radicado No. 20191028401**

Nuevas indicaciones:

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana. Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina. Durante el tratamiento con fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por *Clostridium difficile* (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltas; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas:

En algunos casos se han presentado náusea, pirosis y diarrea. Con menos frecuencia se han observado reacciones alérgicas con rash cutáneo. En general, estos efectos indeseables se resuelven de modo espontáneo, rápidamente, sin intervenciones terapéuticas específicas y particulares. Raras veces han sido señaladas reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia.

Nuevas interacciones:

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

3.4.1.9 ARCALION TABLETAS RECUBIERTAS 200 mg

Expediente : 200779
Radicado : 20181116681 / 20181247219 / 20191117782
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Sulbutiamina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de tiamina especialmente en casos que cursen con estados neurológicos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

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. 2019021507 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019021507 del 29 de Mayo del 2019, por la cual su despacho negó la modificación del Registro Sanitario respecto a la modificación de indicaciones y aprobación de inserto e IPP versión 04/2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.15 dado que los estudios presentados no tienen la calidad metodológica en cuanto a los criterios de diagnóstico, inclusión, ni los desenlaces, ni análisis estadístico de resultados que permitan establecer la real utilidad del medicamento en las indicaciones propuestas.

En lo concerniente al estudio presentado por los autores Tiev, Cabane e Imbert no se evidencia diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo, por tanto, se ratifica la necesidad de estudios adicionales de adecuada calidad metodológica.

De la misma manera, la Sala ratifica que la indicación del producto continúa siendo la actualmente aprobada en el Registro Sanitario.

3.4.1.10 BUDENOFALK® 3MG CÁPSULAS

Expediente : 19908024
Radicado : 20191177470
Fecha : 11/09/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 3mg de Budesonida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:
Enfermedad de crohn que afecta el íleo y el colon ascendente, hepatitis autoinmune.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad inflamatoria e infecciosa no diagnosticada, embarazo, lactancia y diabetes. Su uso prolongado requiere evaluación suprarrenal.

Advertencias:
El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica. Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente. Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Flagyl® debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol. El uso de flagyl® óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de cockayne, con productos de uso sistémico que contienen metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia. Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Relacionado con nistatina

Ocasionalmente, se han reportado irritaciones o sensibilizaciones locales después de la aplicación local. Si esto ocurre, se recomienda detener el tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para paciente Versión 03. Abril 2019, basado en PALDE Dr. Falk Marzo 2018 allegado mediante radicado 20191177470
- Información para prescribir Versión 03. Abril 2019, basado en SMPC Dr. Falk Marzo 2018 allegada mediante radicado 20191177470

Nuevas indicaciones:

Enfermedad de Crohn aguda, leve o moderada, con compromiso del intestino delgado (íleo) y/o colon ascendente (porción del intestino grueso).

Colitis colágena.

Hepatitis autoinmune

Nueva dosificación / grupo etario:

Enfermedad de Crohn:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana, o una cápsula dura (con 3 mg de budesonida), tres veces al día (mañana, mediodía, noche; correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida), si esto le resulta más cómodo al paciente.

Colitis colágena:

Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana (correspondiente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida).

Hepatitis autoinmune:

Adultos (mayores de 18 años).

Inducción de la remisión: La dosis diaria recomendada para inducir la remisión (es decir, normalización de los parámetros elevados de la función hepática) es de una cápsula dura, tres veces al día (mañana, mediodía, y noche, que equivale a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida).

Mantenimiento de la remisión: Una vez obtenida la remisión, se aconseja administrar una dosis diaria de una cápsula, dos veces al día (mañana y noche, que equivale a una dosis diaria total de 6 mg de budesonida). Si, durante este tratamiento, se elevan las transaminasas ALT u AST, se subirá la dosis hasta tres cápsulas duras al día, (mañana, mediodía y noche, equivalente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida). Si el paciente tolera la azatioprina, este medicamento se combinará con la budesonida para inducir y mantener la remisión.

Pacientes con insuficiencia renal:

No existe ninguna recomendación posológica específica para los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones de la función hepática: Se aconseja extrema cautela en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Niños:

Budenofalk® 3 mg no debe administrarse a niños menores de 12 años, porque no existe experiencia con este grupo etario y posiblemente por un mayor riesgo de hipofunción suprarrenal en este grupo de edad.

Adolescentes:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Budenofalk® 3 mg en los adolescentes (de 12 a 18 años de edad). Los datos conocidos actualmente en los pacientes adolescentes con enfermedad de Crohn o hepatitis autoinmune se describen en Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas. No obstante, no se pueden emitir recomendaciones posológicas.

Modo de administración:

Las cápsulas duras se deglutirán enteras, sin masticar, y con abundante líquido (p. ej, un vaso de agua) aproximadamente media hora antes de las comidas respectivamente.

Los pacientes con dificultad para deglución pueden abrir las cápsulas duras y tomar directamente los gránulos gastrorresistentes, sin masticarlos y con abundante líquido. Esto no reduce la eficacia de Budenofalk® 3 mg.

Duración del tratamiento:

Enfermedad de Crohn y Colitis colágena: La duración habitual del tratamiento es de 8 semanas. El efecto pleno suele alcanzarse al cabo de 2 a 4 semanas.

Hepatitis autoinmune: El tratamiento de la hepatitis autoinmune, una vez obtenida la remisión, debe mantenerse durante, al menos, 24 meses. Si la remisión bioquímica continúa estable y no aparecen signos de inflamación alguna en la biopsia hepática, se puede concluir el tratamiento.



Terminación del tratamiento:

Budenofalk® 3 mg no se debe suspender de manera abrupta sino gradual (disminuyendo la dosis poco a poco). La posología se reducirá, en la primera semana, hasta dos cápsulas duras al día (una cápsula por la mañana y por la noche). Durante la segunda semana se tomará solo una cápsula dura por la mañana. Luego, se puede suspender el tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Su uso prolongado requiere evaluación suprarrenal.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg reduce los niveles sistémicos de los esteroides con respecto al tratamiento convencional con esteroides por vía oral. Si se cambia el tratamiento esteroideo, pueden aparecer síntomas asociados a las variaciones en los niveles sistémicos de los esteroides.

Se recomienda especial prudencia en los pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes familiares de glaucoma o cualquier otro trastorno en el que los glucocorticoesteroides puedan ejercer efectos no deseables.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg no es apropiado para los pacientes que sufren una enfermedad de Crohn de los tramos altos del tubo digestivo.

Si el paciente manifiesta síntomas extraintestinales, p. ej., en la piel, en los ojos o en las articulaciones, no se espera que Budenofalk® 3 mg tenga efecto sobre estos síntomas debido a su modo de acción preferentemente local.

Pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticoesteroides, sobre todo si se prescriben en dosis altas y durante períodos prolongados. Estos efectos consisten, por ejemplo, en síndrome de Cushing, hipofunción suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y una serie amplia de efectos psiquiátricos/conductuales.

Infecciones

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria aumenta la vulnerabilidad frente a las infecciones y su gravedad. Debe sopesarse cuidadosamente el riesgo de deterioro de cualquier infección bacteriana, fúngica, amebiana o viral durante el tratamiento glucocorticoide. A menudo, la presentación clínica es atípica, por lo que se pueden ver enmascaradas las infecciones graves, del tipo de septicemia o tuberculosis, pudiendo alcanzar un estadio avanzado antes de su reconocimiento.

Varicela

La varicela reviste especial preocupación, puesto que esta enfermedad, habitualmente leve, puede causar la muerte a un paciente inmunodeprimido. Hay que advertir a los pacientes sin antecedentes claros de varicela que eviten el contacto personal cercano con personas con varicela o herpes zóster y que, en caso de exposición, soliciten la atención médica inmediata. Si el paciente es un niño, este consejo se dará a sus padres. Los pacientes expuestos no inmunizados, que reciban glucocorticoesteroides por vía sistémica o que los hayan usado durante los 3 meses anteriores, requieren una inmunización pasiva con la inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVZ), que se administrará en los 10 días siguientes a la exposición a la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, un especialista debería tratar la enfermedad con urgencia. No se suspenderán los glucocorticoesteroides y es posible que deba aumentarse la dosis.

Sarampión
Todo paciente con una deficiencia inmunitaria que entre en contacto con una persona con sarampión recibirá, si resulta factible, la inmunoglobulina habitual cuanto antes después de la exposición.

Vacunas vivas
Las personas tratadas con glucocorticoesteroides de manera crónica no deben recibir vacunas vivas. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede disminuir.

Pacientes con alteraciones de la función hepática
De acuerdo con la experiencia adquirida con pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) en un estadio avanzado, cabe esperar que la disponibilidad sistémica de la budesonida aumente en cualquier paciente con una alteración grave de la función hepática. No obstante, la budesonida, en dosis diarias de 9 mg, ha resultado segura y bien tolerada en los pacientes hepatópatas no cirróticos. No hay ningún indicio de que los pacientes con hepatopatías no cirróticas o tan solo con una alteración leve de la función hepática precisen ninguna recomendación posológica específica.

Alteración visual
El uso sistémico o tópico de glucocorticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CSCR).

Miscelánea
Los glucocorticoesteroides pueden reducir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y, en consecuencia, la respuesta al estrés. Cuando un paciente se someta a cirugía o a cualquier otro estrés, se aconseja administrar suplementos de glucocorticoesteroides por vía sistémica. El tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores del CYP3A4 debe evitarse. Budenofalk® 3 mg contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o fructosa, insuficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa y galactosa, carencia de lactasa de Lapp o carencia congénita de lactasa no deben tomar este medicamento.

Los niveles séricos de las transaminasas (ALT, AST) de los pacientes con hepatitis autoinmune deben controlarse de manera regular (cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, al menos, cada 3 meses después), para facilitar los ajustes posológicos de la budesonida. La administración del medicamento Budenofalk® 3 mg puede arrojar resultados positivos en las pruebas de dopaje.

Nuevas reacciones adversas:
Para evaluar las reacciones adversas se utilizan las siguientes convenciones de frecuencia:

- Muy frecuente: (≥ 1/10).
- Frecuente: (≥ 1/100 a < 1/10).
- Poco frecuente: (≥ 1/1.000 a < 1/100).
- Rara: (≥ 1/10.000 a 1/1.000).
- Muy rara: (≥ 1/10.000), incluidos casos aislados.

Categoría sistémica y orgánica	Frecuencia con arreglo a la convención MedDRA	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Síndrome de Cushing: p. ej., cara de luna llena, obesidad troncal, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes millitus, hipertensión, retención de sodio con edema,

		aumento de la excreción de potasio, inactividad o atrofia de la corteza suprarrenal, estrías rojizas, acné esteroideo, alteraciones de la secreción de las hormonas sexuales (p. ej., amenorrea, hirsutismo, impotencia).
	Muy raros	Retraso del crecimiento infantil.
Trastornos oculares	Raros	Glaucoma, cataratas, visión borrosa.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal.
	Poco frecuentes	Úlceras duodenales o gástricas.
	Raros	Pancreatitis.
	Muy raros	Estreñimiento.
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Mayor riesgo de infecciones.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artromialgias, debilidad y fasciculaciones musculares, osteoporosis.
	Raros	Osteonecrosis.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea.
	Muy raros	Seudotumor cerebral, incluido el edema de papila de los adolescentes.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, irritabilidad, euforia.
	Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotriz, ansiedad.
	Raros	Agresividad
Lesiones de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema alérgico, petequias, retraso de la cicatrización de las heridas, dermatitis de contacto.
	Raros	Equimosis
Trastornos vasculares	Muy raros	Mayor riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia tras un tratamiento prolongado)
Trastornos generales y del lugar de administración	Muy Raros	Fatiga, malestar general.

La mayoría de los acontecimientos adversos enumerados en esta ficha técnica o resumen de las características del producto, pueden esperarse también con el tratamiento con otros glucocorticoesteroides.

Ocasionalmente, se aprecian efectos secundarios característicos de los glucocorticoesteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la posología, el periodo de tratamiento, el tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y la sensibilidad individual.

En los estudios clínicos se probó que la frecuencia de estos efectos secundarios asociados a los glucocorticoesteroides es menor con Budenofalk® 3 mg que con el tratamiento oral con prednisolona en dosis equivalentes.

Cuando se cambia el tratamiento con un glucocorticoesteroide sistémico por la budesonida de acción local, puede aparecer un brote o bien reaparecer las manifestaciones extraintestinales (en particular, en la piel y las articulaciones).

Reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes pediátricos:

Enfermedad de Crohn: En ensayos clínicos con cápsulas de Budenofalk® 3 mg, en 82 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, los efectos adversos más frecuentes fueron hipofunción suprarrenal y cefalea. Se informaron efectos secundarios típicos de los



glucocorticoesteroides, así como otras reacciones poco frecuentes como mareos, náuseas, vómitos e hiperacusia.

Hepatitis autoinmune: Los datos de seguridad del subconjunto de un total de 42 pacientes pediátricos en un ensayo clínico de hepatitis autoinmune revelaron que los efectos indeseables informados no eran diferentes ni más frecuentes en comparación con la población adulta de este estudio.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Glucósidos cardíacos: Lacarencia de potasio puede potenciar la acción de los glucósidos.

Saluréticos: Puede favorecerse la eliminación de potasio.

Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450

Inhibidores del CYP3A4: Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se debe evitar la asociación a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides, en cuyo caso se deberá vigilar la presencia de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides en los pacientes.

El ketoconazol (200 mg por vía oral, una vez al día) elevó casi 6 veces las concentraciones plasmáticas de la budesonida (dosis única de 3 mg) durante su administración concomitante. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de la budesonida, las concentraciones se triplicaron. Como no se dispone de datos suficientes para emitir recomendaciones posológicas, esta combinación debe evitarse.

Otros inhibidores potentes del CYP3A4, del tipo de ritonavir, itraconazol, claritromicina o zumo de toronja, también pueden causar una elevación marcada de las concentraciones plasmáticas de la budesonida. Así pues, se evitará la administración concomitante de budesonida.

Inductores del CYP3A4: Los compuestos o fármacos, como carbamazepina o rifampicina, que inducen el CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica, pero también local, a la budesonida en la mucosa intestinal. En ocasiones, se precisa un ajuste de la dosis de budesonida.

Sustratos del CYP3A4: Los compuestos o fármacos metabolizados por el CYP3A4 pueden competir con la budesonida, con lo que aumenta la concentración plasmática de la budesonida (si la sustancia competidora posee una mayor afinidad por el CYP3A4) o de la sustancia competidora (si la budesonida se fija con más intensidad al CYP3A4), y podría precisarse un ajuste de la dosis.

Se han descrito concentraciones plasmáticas elevadas y efectos más potentes de los glucocorticoesteroides en las mujeres que recibían, además, estrógenos o anticonceptivos orales, pero este hecho no se ha constatado tras la administración de anticonceptivos orales combinados en dosis bajas.

La cimetidina, administrada en las dosis recomendadas junto con la budesonida, posee un efecto pequeño pero insignificante sobre la farmacocinética de la budesonida. El omeprazol carece de efecto sobre la farmacocinética de la budesonida.

Compuestos fijadores de los esteroides

En teoría, no caben descartar posibles interacciones con resinas sintéticas fijadoras de los esteroides, como la colestiramina, ni con los antiácidos. Si se administran al mismo tiempo que Budenofalk® 3 mg, estas interacciones podrían reducir el efecto de la budesonida. Así pues,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos preparados no se deben tomar de forma simultánea, sino con un intervalo mínimo de 2 horas.

Debido a que el tratamiento con budesonida puede inhibir la función de la glándula suprarrenal, una prueba de estimulación con ACTH para diagnosticar la insuficiencia hipofisaria podría mostrar resultados falsos (valores bajos).

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto para paciente Versión 03. Abril 2019, basado en PALDE Dr. Falk Marzo 2018 allegado mediante radicado 20191177470**
- **Información para prescribir Versión 03. Abril 2019, basado en SMPC Dr. Falk Marzo 2018 allegada mediante radicado 20191177470**

Nuevas indicaciones:

Enfermedad de Crohn aguda, leve o moderada, con compromiso del intestino delgado (íleo) y/o colon ascendente (porción del intestino grueso).

Colitis colágena.

Hepatitis autoinmune

Nueva dosificación / grupo etario:

Enfermedad de Crohn:

Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana, o una cápsula dura (con 3 mg de budesonida), tres veces al día (mañana, mediodía, noche; correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida), si esto le resulta más cómodo al paciente.

Colitis colágena:

Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana (correspondiente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida).

Hepatitis autoinmune:

Adultos (mayores de 18 años).

Inducción de la remisión: La dosis diaria recomendada para inducir la remisión (es decir, normalización de los parámetros elevados de la función hepática) es de una cápsula dura, tres veces al día (mañana, mediodía, y noche, que equivale a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida).

Mantenimiento de la remisión: Una vez obtenida la remisión, se aconseja administrar una dosis diaria de una cápsula, dos veces al día (mañana y noche, que equivale a una dosis diaria total de 6 mg de budesonida) Si, durante este tratamiento, se elevan las transaminasas ALT u AST, se subirá la dosis hasta tres cápsulas duras al día, (mañana, mediodía y noche, equivalente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida). Si el paciente tolera la azatioprina, este medicamento se combinará con la budesonida para inducir y mantener la remisión.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal:

No existe ninguna recomendación posológica específica para los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones de la función hepática: Se aconseja extrema cautela en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Niños:

Budenofalk® 3 mg no debe administrarse a niños menores de 12 años, porque no existe experiencia con este grupo etario y posiblemente por un mayor riesgo de hipofunción suprarrenal en este grupo de edad.

Adolescentes:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Budenofalk® 3 mg en los adolescentes (de 12 a 18 años de edad). Los datos conocidos actualmente en los pacientes adolescentes con enfermedad de Crohn o hepatitis autoinmune se describen en Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas. No obstante, no se pueden emitir recomendaciones posológicas.

Modo de administración:

Las cápsulas duras se deglutirán enteras, sin masticar, y con abundante líquido (p. ej, un vaso de agua) aproximadamente media hora antes de las comidas respectivamente. Los pacientes con dificultad para deglución pueden abrir las cápsulas duras y tomar directamente los gránulos gastroresistentes, sin masticarlos y con abundante líquido. Esto no reduce la eficacia de Budenofalk® 3 mg.

Duración del tratamiento:

Enfermedad de Crohn y Colitis colágena: La duración habitual del tratamiento es de 8 semanas. El efecto pleno suele alcanzarse al cabo de 2 a 4 semanas.

Hepatitis autoinmune: El tratamiento de la hepatitis autoinmune, una vez obtenida la remisión, debe mantenerse durante, al menos, 24 meses. Si la remisión bioquímica continúa estable y no aparecen signos de inflamación alguna en la biopsia hepática, se puede concluir el tratamiento.

Terminación del tratamiento:

Budenofalk® 3 mg no se debe suspender de manera abrupta sino gradual (disminuyendo la dosis poco a poco). La posología se reducirá, en la primera semana, hasta dos cápsulas duras al día (una cápsula por la mañana y por la noche). Durante la segunda semana se tomará solo una cápsula dura por la mañana. Luego, se puede suspender el tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Su uso prolongado requiere evaluación suprarrenal.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg reduce los niveles sistémicos de los esteroides con respecto al tratamiento convencional con esteroides por vía oral. Si se cambia el tratamiento esteroideo, pueden aparecer síntomas asociados a las variaciones en los niveles sistémicos de los esteroides.

Se recomienda especial prudencia en los pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes familiares de glaucoma o cualquier otro trastorno en el que los glucocorticoesteroides puedan ejercer efectos no deseables.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg no es apropiado para los pacientes que sufren una enfermedad de Crohn de los tramos altos del tubo digestivo.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente manifiesta síntomas extraintestinales, p. ej., en la piel, en los ojos o en las articulaciones, no se espera que Budenofalk® 3 mg tenga efecto sobre estos síntomas debido a su modo de acción preferentemente local.

Pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticoesteroides, sobre todo si se prescriben en dosis altas y durante períodos prolongados. Estos efectos consisten, por ejemplo, en síndrome de Cushing, hipofunción suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y una serie amplia de efectos psiquiátricos/conductuales.

Infecciones

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria aumenta la vulnerabilidad frente a las infecciones y su gravedad. Debe sopesarse cuidadosamente el riesgo de deterioro de cualquier infección bacteriana, fúngica, amebiana o viral durante el tratamiento glucocorticoide. A menudo, la presentación clínica es atípica, por lo que se pueden ver enmascaradas las infecciones graves, del tipo de septicemia o tuberculosis, pudiendo alcanzar un estadio avanzado antes de su reconocimiento.

Varicela

La varicela reviste especial preocupación, puesto que esta enfermedad, habitualmente leve, puede causar la muerte a un paciente inmunodeprimido. Hay que advertir a los pacientes sin antecedentes claros de varicela que eviten el contacto personal cercano con personas con varicela o herpes zóster y que, en caso de exposición, soliciten la atención médica inmediata. Si el paciente es un niño, este consejo se dará a sus padres. Los pacientes expuestos no inmunizados, que reciban glucocorticoesteroides por vía sistémica o que los hayan usado durante los 3 meses anteriores, requieren una inmunización pasiva con la inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVZ), que se administrará en los 10 días siguientes a la exposición a la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, un especialista debería tratar la enfermedad con urgencia. No se suspenderán los glucocorticoesteroides y es posible que deba aumentarse la dosis.

Sarampión

Todo paciente con una deficiencia inmunitaria que entre en contacto con una persona con sarampión recibirá, si resulta factible, la inmunoglobulina habitual cuanto antes después de la exposición.

Vacunas vivas

Las personas tratadas con glucocorticoesteroides de manera crónica no deben recibir vacunas vivas. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede disminuir.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

De acuerdo con la experiencia adquirida con pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) en un estadio avanzado, cabe esperar que la disponibilidad sistémica de la budesonida aumente en cualquier paciente con una alteración grave de la función hepática. No obstante, la budesonida, en dosis diarias de 9 mg, ha resultado segura y bien tolerada en los pacientes hepatópatas no cirróticos. No hay ningún indicio de que los pacientes con hepatopatías no cirróticas o tan solo con una alteración leve de la función hepática precisen ninguna recomendación posológica específica.

Alteración visual

El uso sistémico o tópico de glucocorticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CSCR).

Miscelánea

Los glucocorticoesteroides pueden reducir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y, en consecuencia, la respuesta al estrés. Cuando un paciente se someta a cirugía o a

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

cualquier otro estrés, se aconseja administrar suplementos de glucocorticoesteroides por vía sistémica.
El tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores del CYP3A4 debe evitarse.

Budenofalk® 3 mg contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o fructosa, insuficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa y galactosa, carencia de lactasa de Lapp o carencia congénita de lactasa no deben tomar este medicamento.
Los niveles séricos de las transaminasas (ALT, AST) de los pacientes con hepatitis autoinmune deben controlarse de manera regular (cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, al menos, cada 3 meses después), para facilitar los ajustes posológicos de la budesonida.
La administración del medicamento Budenofalk® 3 mg puede arrojar resultados positivos en las pruebas de dopaje.

Nuevas reacciones adversas:
Para evaluar las reacciones adversas se utilizan las siguientes convenciones de frecuencia:

- Muy frecuente: (≥ 1/10).
- Frecuente: (≥ 1/100 a < 1/10).
- Poco frecuente: (≥ 1/1.000 a < 1/100).
- Rara: (≥ 1/10.000 a 1/1.000).
- Muy rara: (≥ 1/10.000), incluidos casos aislados.

Categoría sistémica y orgánica	Frecuencia con arreglo a la convención MedDRA	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Síndrome de Cushing: p. ej., cara de luna llena, obesidad troncal, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes millitus, hipertensión, retención de sodio con edema, aumento de la excreción de potasio, inactividad o atrofia de la corteza suprarrenal, estrías rojizas, acné esteroideo, alteraciones de la secreción de las hormonas sexuales (p. ej., amenorrea, hirsutismo, impotencia).
	Muy raros	Retraso del crecimiento infantil.
Trastornos oculares	Raros	Glaucoma, cataratas, visión borrosa.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal.
	Poco frecuentes	Úlceras duodenales o gástricas.
	Raros	Pancreatitis.
	Muy raros	Estreñimiento.
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Mayor riesgo de infecciones.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artromialgias, debilidad y fasciculaciones musculares, osteoporosis.
	Raros	Osteonecrosis.
	Frecuentes	Cefalea.

Trastornos del sistema nervioso	Muy raros	Seudotumor cerebral, incluido el edema de papila de los adolescentes.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, irritabilidad, euforia.
	Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotriz, ansiedad.
	Raros	Agresividad
Lesiones de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema alérgico, petequias, retraso de la cicatrización de las heridas, dermatitis de contacto.
	Raros	Equimosis
Trastornos vasculares	Muy raros	Mayor riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia tras un tratamiento prolongado)
Trastornos generales y del lugar de administración	Muy Raros	Fatiga, malestar general.

La mayoría de los acontecimientos adversos enumerados en esta ficha técnica o resumen de las características del producto, pueden esperarse también con el tratamiento con otros glucocorticoesteroides.

Ocasionalmente, se aprecian efectos secundarios característicos de los glucocorticoesteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la posología, el periodo de tratamiento, el tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y la sensibilidad individual.

En los estudios clínicos se probó que la frecuencia de estos efectos secundarios asociados a los glucocorticoesteroides es menor con Budenofalk® 3 mg que con el tratamiento oral con prednisolona en dosis equivalentes.

Cuando se cambia el tratamiento con un glucocorticoesteroide sistémico por la budesonida de acción local, puede aparecer un brote o bien reaparecer las manifestaciones extraintestinales (en particular, en la piel y las articulaciones).

Reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes pediátricos:
Enfermedad de Crohn: En ensayos clínicos con cápsulas de Budenofalk® 3 mg, en 82 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, los efectos adversos más frecuentes fueron hipofunción suprarrenal y cefalea. Se informaron efectos secundarios típicos de los glucocorticoesteroides, así como otras reacciones poco frecuentes como mareos, náuseas, vómitos e hiperacusia.

Hepatitis autoinmune: Los datos de seguridad del subconjunto de un total de 42 pacientes pediátricos en un ensayo clínico de hepatitis autoinmune revelaron que los efectos indeseables informados no eran diferentes ni más frecuentes en comparación con la población adulta de este estudio.

Nuevas interacciones:
Interacciones farmacodinámicas
Glucósidos cardíacos: Lacarencia de potasio puede potenciar la acción de los glucósidos.

Saluréticos: Puede favorecerse la eliminación de potasio.

Interacciones farmacocinéticas
Citocromo P450



Inhibidores del CYP3A4: Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se debe evitar la asociación a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides, en cuyo caso se deberá vigilar la presencia de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides en los pacientes.

El ketoconazol (200 mg por vía oral, una vez al día) elevó casi 6 veces las concentraciones plasmáticas de la budesonida (dosis única de 3 mg) durante su administración concomitante. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de la budesonida, las concentraciones se triplicaron. Como no se dispone de datos suficientes para emitir recomendaciones posológicas, esta combinación debe evitarse.

Otros inhibidores potentes del CYP3A4, del tipo de ritonavir, itraconazol, claritromicina o zumo de toronja, también pueden causar una elevación marcada de las concentraciones plasmáticas de la budesonida. Así pues, se evitará la administración concomitante de budesonida.

Inductores del CYP3A4: Los compuestos o fármacos, como carbamazepina o rifampicina, que inducen el CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica, pero también local, a la budesonida en la mucosa intestinal. En ocasiones, se precisa un ajuste de la dosis de budesonida.

Sustratos del CYP3A4: Los compuestos o fármacos metabolizados por el CYP3A4 pueden competir con la budesonida, con lo que aumenta la concentración plasmática de la budesonida (si la sustancia competidora posee una mayor afinidad por el CYP3A4) o de la sustancia competidora (si la budesonida se fija con más intensidad al CYP3A4), y podría precisarse un ajuste de la dosis.

Se han descrito concentraciones plasmáticas elevadas y efectos más potentes de los glucocorticoesteroides en las mujeres que recibían, además, estrógenos o anticonceptivos orales, pero este hecho no se ha constatado tras la administración de anticonceptivos orales combinados en dosis bajas.

La cimetidina, administrada en las dosis recomendadas junto con la budesonida, posee un efecto pequeño pero insignificante sobre la farmacocinética de la budesonida. El omeprazol carece de efecto sobre la farmacocinética de la budesonida.

Compuestos fijadores de los esteroides

En teoría, no caben descartar posibles interacciones con resinas sintéticas fijadoras de los esteroides, como la colestiramina, ni con los antiácidos. Si se administran al mismo tiempo que Budenofalk® 3 mg, estas interacciones podrían reducir el efecto de la budesonida. Así pues, estos preparados no se deben tomar de forma simultánea, sino con un intervalo mínimo de 2 horas.

Debido a que el tratamiento con budesonida puede inhibir la función de la glándula suprarrenal, una prueba de estimulación con ACTH para diagnosticar la insuficiencia hipofisaria podría mostrar resultados falsos (valores bajos).

3.4.1.11 CLARITYNE® D REPETABS

Expediente : 1981354
Radicado : 20191178593
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Bayer S.A.

Acta No. 17 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

Composición:

Cada gragea contiene 5mg de Loratadina y 30mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Gragea

Indicaciones:

Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de condición de venta
- Información para prescribir versión 2.0 –Sep.2019 allegada mediante radicado 20191178593

Nuevas indicaciones:

Indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne. Síntomas del resfriado común.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años

Tabletas de liberación sostenida: 1 tableta cada 12 horas (dos veces al día).

Vía de administración: Oral

No administrar concomitantemente con alimentos, ni exceder las dosis recomendadas.

Utilizar este producto máximo 4 días y si los síntomas persisten consulte a su médico.

Nuevas contraindicaciones:

Clarityne® D está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

Clarityne® D también está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los catorce (14) días después de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Niños menores de 12 años.

Nueva condición de venta:

De Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Información para prescribir versión 2.0 –Sep.2019 allegada mediante radicado 20191178593

Nuevas indicaciones:
Indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne. Síntomas del resfriado común.

Nueva dosificación / grupo etario:
Adultos y niños mayores de 12 años
Tabletas de liberación sostenida: 1 tableta cada 12 horas (dos veces al día).
Vía de administración: Oral

No administrar concomitantemente con alimentos, ni exceder las dosis recomendadas. Utilizar este producto máximo 4 días y si los síntomas persisten consulte a su médico.

Nuevas contraindicaciones:
Clarityne® D está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

Clarityne® D también está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los catorce (14) días después de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Niños menores de 12 años.

La Sala recomienda negar la solicitud de modificación de la condición de venta, dado que la indicación rinitis alérgica estacional y perenne incluye patologías que requieren de diagnóstico y manejo médico.

3.4.1.12 XIGDUO® XR 5mg/1000 mg
XIGDUO® XR 10mg/1000 mg

Expediente : 20082695 / 20093349
Radicado : 20191036220 / 20191179206
20191036222 / 20191179203
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Tableta recubierta contiene 6.15mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5mg de Dapagliflozina) y 1000mg de clorhidrato de Metformina.
Cada tableta recubierta contiene: 12.3 mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de Metformina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- en pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Para el expediente 20082695

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Pre - coma diabético

Insuficiencia renal severa (TVFGe < 30 ml/min/1.73 m²)

Cuadros agudos que pueden alterar la función renal, como:

- deshidratación
- infección severa
- shock

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardíaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [aines]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m² o una depcr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con xigduo® y luego periódicamente durante el mismo. Xigduo® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (vfge < 30 ml/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un aine.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la cad ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de cad son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la cad aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina ii (ara). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.



En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversible.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la



reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Para el expediente 20093349

Contraindicaciones:

- pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres) o $\text{tfge} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o $\text{depr} < 60 \text{ ml/min}$ depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

- no usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con xigduo® xr, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).
- evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia $< 250 \text{ mg/dl}$.
- interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- no usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (et4).
- considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada).
- suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- no recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- no se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- la experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- no administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- no consumir alcohol en exceso.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- no reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con xigduo® xr, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007837 y 2019007757 respectivamente emitidos mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 5-2019
- Información para prescribir versión 5-2019

Nuevas indicaciones:

XIGDUO® XR está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y Metformina es apropiado
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados

XIGDUO® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.

XIGDUO® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.

Nueva dosificación / grupo etario
Posología y método de administración

Dosis recomendada

XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda dapagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda dapagliflozina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.



Pacientes geriátricos

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Pacientes con riesgo de hipovolemia

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.



Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.

- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.

- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.



Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Infecciones del tracto urinario



La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Nuevas reacciones adversas:

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

Dapagliflozina más metformina

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto preespecificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

Dapagliflozina

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia postcomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e ingestiones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos ^{a,e}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^a	Cetoacidosis Diabética ^{k,l}	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 ^{h,g}
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto ^g Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales ^{l,g}		Estreñimiento ^a Sequedad de boca ^a		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática ^g Hepatitis ^g
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción ^m			Urticaria ^g Eritema ^g Prurito ^g
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda ^a			
Trastornos renales y urinarios		Disuria ^a Poliuria ^{a,t}	Nicturia ^a		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^a Prurito genital ^a		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^f Dislipidemia ^j	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{a,b} Aumento de la urea sanguínea ^a Disminución de peso ^a		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dapagliflozina más metformina

Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

Dapagliflozina

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.



En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial



de $\text{TFGe} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de $\text{TFGe} \geq 30$ y $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$ desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Nuevas interacciones:

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

Interacción entre dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Dapagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

Interacciones farmacocinéticas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interaccionar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la



posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación de indicaciones que presenta el interesado está basada en los resultados fragmentados de desenlaces compuestos primarios y secundarios; lo relacionado con insuficiencia cardíaca corresponde a uno de los componentes de la variable primaria del estudio y lo relacionado a nefropatía hace referencia a componentes de una variable secundaria compuesta, razón por la cual no son soporte adecuado para modificación de la indicación solicitada.

La Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que pueden beneficiarse del medicamento. Así mismo, la Sala considera que la información obtenida sobre el efecto terapéutico y la magnitud del mismo es información importante que debe estar en el apartado en que se describan los estudios clínicos.



La presentación parcial de los resultados de los estudios clínicos en la indicación se presta a interpretaciones equivocadas que no contribuyen al uso seguro del medicamento.

Por lo anterior, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4 en cuanto a la solicitud de indicaciones, la Sala recomienda negar la modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario para el producto de la referencia.

En cuanto a las otras solicitudes, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.



La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.

Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.

- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.

- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.



Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada



Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Nuevas reacciones adversas:

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

Dapagliflozina más metformina

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto preespecificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dapagliflozina

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia postcomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos ^{a,e}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^a	Cetoacidosis Diabética ^{k,l}	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 ^{h,g}
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto ^h Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales ^{1,3}		Estreñimiento ^a Sequedad de boca ^a		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática ^h Hepatitis ^h
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción ^m			Urticaria ^h Eritema ^h Prurito ^h
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda ^a			
Trastornos renales y urinarios		Disuria ^a Poliuria ^{a,i}	Nicturia ^a		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^a Prurito genital ^a		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^h Dislipidemia ^j	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{a,k} Aumento de la urea sanguínea ^a Disminución de peso ^a		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dapagliflozina más metformina

Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina

Acta No. 17 de 2019 SEMNINB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

Dapagliflozina

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.



Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe $\geq$ 60 mL/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un



valor inicial de TFG ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de $\leq 0,5$ mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFG menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFG disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Dapagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un



secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la Cmax en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la IPP por cuanto no se ajustan a lo aprobado en el presente concepto.

3.4.1.13 FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20191036215 / 20191179199
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada comprimido contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.



Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.



Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina ii (ara). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007638 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 5-2019
- Información para prescribir Versión 5-2019

Nuevas indicaciones:

FORXIGA® está indicado en:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Forma de administración

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 17 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

Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Riesgo de desarrollar lesión renal aguda



Suspender el medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Dislipidemia ^h	Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ⁺		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fungica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue



similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.



Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Nuevas interacciones:

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.



Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α -glucosidasa.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, de la dieta o del consumo de hierbas medicinales y de alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación de indicaciones que presenta el interesado está basada en los resultados fragmentados de desenlaces compuestos primarios y secundarios; lo relacionado con insuficiencia cardiaca corresponde a uno de los componentes de la variable primaria del estudio y lo relacionado a nefropatía hace referencia a componentes de una variable secundaria compuesta, razón por la cual no son soporte adecuado para modificación de la indicación solicitada.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que pueden beneficiarse del medicamento. Así mismo, la Sala considera que la información obtenida sobre el efecto terapéutico y la magnitud del mismo es información importante que debe estar en el apartado en que se describan los estudios clínicos.

La presentación parcial de los resultados de los estudios clínicos en la indicación se presta a interpretaciones equivocadas que no contribuyen al uso seguro del medicamento.

Por lo anterior, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6 en cuanto a la solicitud de indicaciones, la Sala recomienda negar la modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario para el producto de la referencia.

En cuanto a las otras solicitudes, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido- C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.



Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

Suspender el medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{a,f}	Nicturia ^{**}		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Dislipidemia ^h	Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fungica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con



dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Nuevas interacciones:

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.



Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α -glucosidasa.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.



Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, de la dieta o del consumo de hierbas medicinales y de alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la IPP por cuanto no se ajustan a lo aprobado en el presente concepto.

3.4.1.14 JARDIANCE DUO® 12.5MG/850MG JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG

Expediente : 20101206 / 20101182
Radicado : 20181248858 / 20191158540
20181248861 / 20191158536
Fecha : 16/08/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones:

- o hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- o cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- o precoma diabético

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- o cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- o afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- o insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- o en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado
- o menores de 18 años

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005324 y Auto No. 2019005326 respectivamente emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD
- Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 2018

Nueva dosificación

Posología y Administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 90 ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de JARDIANCE DUO® es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina (véase la Tabla 1 para acceder a información posológica adicional).

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance Duo® debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Jardiance Duo® deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Jardiance Duo® se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance Duo® se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

JARDIANCE DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance Duo® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias Y Precauciones Especiales

Generalidades

Jardiance Duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección



necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance duo® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. JARDIANCE DUO® está contraindicado en pacientes con TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE DUO® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento



adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [5]. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [4]

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Uso En Poblaciones Específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE DUO® debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estrecho de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales

Generalidades

Jardiance Duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance duo® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. JARDIANCE DUO® está contraindicado en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m² y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede



utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE DUO® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [5]. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso En Poblaciones Específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE DUO® debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estrecho de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

De la misma manera, la Sala acepta el desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones/posología y contraindicaciones.

**3.4.1.15 JARDIANCE 10 MG
JARDIANCE® 25 MG**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20181248731 / 20191158667
 20181248733 / 20191158549
Fecha : 16/08/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con egfr menor de 45 ml / min / 1.73m², insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005322 y Auto No. 2019005325 respectivamente emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
- información para prescribir versión V_13 MOD Del 24 De septiembre De 2018

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

La dosis inicial recomendada de Jardiance es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día. Jardiance puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal

Jardiance está contraindicado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia combinada

Cuando Jardiance se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de Jardiance® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Jardiance no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dL.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)



Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de empagliflozina está contraindicado en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y los secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con la determinación del 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el dosaje de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [31]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Jardiance® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos. La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Jardiance no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de empagliflozina está contraindicado en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo,



como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso En Poblaciones Específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance.



Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y los secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con la determinación del 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el dosaje de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [31]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Jardiance® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos. La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

De la misma manera, la Sala acepta el desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones/posología y contraindicaciones.

3.4.1.16 **REVOLADE® TABLETAS 25mg**
REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 20181265660 / 20191151985
 20181265662 / 20191151929
Fecha : 08/08/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Del expediente 20019167

El Eltrombopag esta indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con purpura trombocitopenica inmunitaria (idiopatica) (PTI) cronica previamente tratada.
El Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infeccion cronica por el virus de la hepatitis c (HCV) para:
 permitir el inicio del tratamiento con interferon.
 optimizar el tratamiento con interferon.
el Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplasica severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Del expediente 20019264



Indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- O permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- O optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Contraindicaciones:

Del expediente 20019167

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Del expediente 20019264

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del Eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de Eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con Eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq 3 \times$ LSN en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times$ LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

Progresivo,

Persiste durante al menos cuatro semanas, o

Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o

Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de Eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti y disfunción hepática, el tratamiento con el Eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron Eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%).

El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.

En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de Eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.



En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días.

Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio).

Cinco pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000 µl.

El Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de Eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el Eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el Eltrombopag pasa a la leche humana. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004867 y Auto No. 2019005043 respectivamente, emitido mediante Acta No. 03 de 2019, numeral 3.4.1.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir y/o Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado:

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia;
- en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:
 - permitir el inicio del tratamiento con interferón,
 - optimizar el tratamiento con interferón;
- en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica severa (AAS)

para el tratamiento de las citopenias en pacientes con AAS que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Nueva dosificación / grupo etario

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Posología y Administración

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. [#]

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

≥ 200 000/μl a ≤ 400 000/μl	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400 000/μl	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
$\geq$ 200 000/ μ l a $\leq$ 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400 000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Revolade debe instaurarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.
No se debe sobrepasar la dosis inicial de Revolade.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 2,5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 1,25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 3 Posología del tratamiento inmunodepresor estándar administrado con Revolade en el ensayo pivotal

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina* (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C _{min} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	Pacientes de 12 años en adelante: 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95: 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado)[#] administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
	<u>6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u> <u>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> <u>6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u>
<u>Ciclosporina</u> <u>(dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)</u>	<u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u> <u>Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.</u>
<u>* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.</u>	
<u># Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.</u>	

Monitorización y ajuste de la dosis de eltrombopag

A lo largo del tratamiento con Revolade, se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de Revolade se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de Revolade para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 4 Ajuste de la dosis de Revolade en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<u>> 200 000/μl a ≤ 400 000/μl</u>	<u>Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/μl.</u> <u>En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*</u>
<u>> 400 000/μl</u>	<u>Suspender el tratamiento con Revolade durante una semana.</u> <u>Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/μl, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*</u>

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<i>* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.</i>	

Tabla 5 Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
<u>Anomalías en las pruebas de función hepática</u>	<u>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) > 6 × LSN:</u> <u>Suspender el tratamiento con Revolade.</u> <u>Cuando la ALT sea < 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con Revolade con la misma dosis.</u> <u>Aumento de la ALT > 6 × LSN después de la reanudación de Revolade (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u> <u>Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</u> <u>Si la ALT se mantiene en > 6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u> <u>Suspender el tratamiento con Revolade.</u> <u>Cuando la ALT sea < 5 × LSN, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</u> <u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT > 6 × LSN:</u> <u>Reducir la dosis diaria de Revolade en 25 mg hasta que la ALT sea < 5 × LSN.</u> <u>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).</u>
<u>Eventos tromboembólicos</u>	<u>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con Revolade:</u> <u>Suspender el tratamiento con Revolade pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</u>

Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con Revolade es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 4) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 5).

Anemia aplásica severa refractaria

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade. La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 6.

Tabla 6 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\,000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\,000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400 000/ μl	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400 000/ μl después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las tres series hemáticas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas > 50 000/ μl , una cifra de hemoglobina > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) > $1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores < 30 000/ μl , la cifra de hemoglobina hasta < 9



g/dl o la CAN hasta $< 0,5 \times 10^9/l$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha.

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT $> 5 \times$ LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con Revolade y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Revolade en pacientes con TPI pediátricos menores de 1 año, con infección crónica por VHC, con AAS refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAS no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco.

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatobiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de ALT, aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times \text{LSN}$) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times \text{LSN}$. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times \text{LSN}$ (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times \text{LSN}$, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón α , los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.



No se han señalado casos de ETE en el ensayo clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y $< 1\%$ de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (en todos los casos ETE del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 ($n = 64$ [36%]), intermedio-2 ($n = 79$ [44%]) y alto ($n = 36$ [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 ($n = 65$ [37%]), intermedio-2 ($n = 79$ [45%]) y alto ($n = 33$ [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el



grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Revolade se evaluó tomando en consideración los estudios combinados comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes recibieron Revolade y 179 el placebo. y los datos procedentes de los estudios sin enmascaramiento finalizados TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos se muestran en la Tabla 7.

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se ha comprobado en dos estudios. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 8.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 450 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 253 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo).

Anemia aplásica severa en pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 10 se presenta un resumen del perfil toxicológico.

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade fueron de intensidad leve o moderada, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los ensayos clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
Trastornos oculares		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Catarata	5,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-transaminasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	Frecuente
Erupción	1,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 8 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	55,1	Muy frecuente
Nasofaringitis	8,7	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	14,0	Muy frecuente

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor orofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor dental	6,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	16,4	Muy frecuente

Tabla 9 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC
Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	16,8	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	3,2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	1,2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Erupción	3,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	Muy frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	28,6	Muy frecuente
Pirexia	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	17,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 10 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS refractaria

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	5,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	Muy frecuente

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor en una extremidad	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS refractaria, sin enmascaramiento y con un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Población con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

La única reacción adversa a Revolade registrada en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior y que no se había notificado ya en la población de los estudios sobre AAS refractaria es el cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación de la piel (5,4%). En los pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, los casos de bilirrubina elevada en sangre se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población de los estudios sobre AAS refractaria (véase la Tabla 10).

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (46 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hipercelularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 11 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Cambio de color de la piel*
* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.13, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicación por cuanto la información aportada no sustenta el beneficio adicional de agregar este medicamento a la actual terapia estándar (timoglobulina más ciclosporina) en pacientes con anemia aplásica severa.

En la respuesta presentada por el interesado en la que utiliza como comparador los datos en estudios realizados por tres investigadores (Scheinberg, Tisdale, Rosenfeld) en los que se reporta una tasa de respuesta global del 62%, la Sala considera que los resultados de los estudios que tomaron como referencia no es conveniente dado que estos estudios reportan valores más altos (Zheng (2006), reporta 76% en tasa de respuesta en los que recibieron timoglobulina + ciclosporina; Pongtanakul (2008), que reporta 62% respuesta completa + 19% de respuesta parcial en el brazo que recibió ciclosporina + corticoides; Frickhofen (2003), respuesta del 65% en terapia combinada a 4 meses). Algunas publicaciones señalan que la tasa de respuesta global se encuentra entre el 60-80%, de manera que la tasa de respuesta global del 79% encontrada en el estudio referido por el interesado en el que se adiciona eltrombopag no parece representar una ganancia adicional al tratamiento de timoglobulina y ciclosporina.

Adicionalmente, el interesado no aportó información comparativa de otros desenlaces de relevancia clínica tales como la duración de la respuesta completa, global y sobrevida global.

En consecuencia, con lo anterior, la Sala recomienda negar la posología propuesta.

En cuanto a las otras modificaciones, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas



Nuevas precauciones y advertencias:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatoiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de ALT, aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times \text{LSN}$) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times \text{LSN}$. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times \text{LSN}$ (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial



(o $> 5 \times \text{LSN}$, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón α , los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade).



En los estudios de adultos con TPI, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el ensayo clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y $< 1\%$ de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (en todos los casos ETE del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Revolade se evaluó tomando en consideración los estudios combinados comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes recibieron Revolade y 179 el placebo. y los datos procedentes de los estudios sin enmascaramiento finalizados TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos se muestran en la Tabla 7.

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se ha comprobado en dos estudios. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 8.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 450 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 253 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo).

Anemia aplásica severa en pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 10 se presenta un resumen del perfil toxicológico.

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade fueron de intensidad leve o moderada, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

A continuación, se enumeran las reacciones adversas de los ensayos clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 7

Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	5,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-transaminasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	Frecuente
Erupción	1,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 8

Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	55,1	Muy frecuente
Nasofaringitis	8,7	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	14,0	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor dental	6,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	16,4	Muy frecuente

Tabla 9
 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC
 Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	16,8	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	3,2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	1,2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Erupción	3,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	28,6	Muy frecuente
Pirexia	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	17,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 10 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS refractaria

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
Trastornos hepato biliarios		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Erupción	5,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS refractaria, sin enmascaramiento y con un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Población con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

La única reacción adversa a Revolade registrada en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior y que no se había notificado ya en la población de los estudios sobre AAS refractaria es el cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación de la piel (5,4%). En los pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, los casos de bilirrubina elevada en sangre se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población de los estudios sobre AAS refractaria (véase la Tabla 10).

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (46 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hipercelularidad relacionada con el

posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 11 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Cambio de color de la piel*

* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir y la declaración sucinta dado que no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.17 MEBUCAINA FORTE

Expediente : 20101043
Radicado : 20191186870
Fecha : 24/09/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta orodispersable contiene 2mg de Cloruro de cetilpiridinio
Cada tableta orodispersable contiene 1mg de Lidocaína clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:
Antiséptico y anestésico local.
Contraindicaciones:
Contraindicaciones: hipersensibilidad al cetilpiridinio, la lidocaína o a otros anestésicos locales tipo amidas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:
O usar con precaución en heridas abiertas de la membrana mucosa en la cavidad oral.
O el producto es para uso a corto plazo, por un máximo de 5 días consecutivos.



O suspender el tratamiento si persisten los síntomas o dolor de garganta o si están acompañados de fiebre alta, mareos o vómito.

O no consumir durante o justo antes de comer o tomar líquidos; el efecto anestésico local de la lidocaína puede causar entumecimiento temporal de la boca y la garganta e interferir con la deglución.

O contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

O mantener fuera del alcance de los niños.

Advertencias:

Su consumo podría generar:

O rash

O náuseas

O irritación de la boca o garganta.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 02 (Septiembre 2019) GDS v1.0
- Información para el consumidor- Información que será usada para la generación de textos en etiquetas Versión 02 (Septiembre 2019) GDS v1.0

Nuevas indicaciones:

Indicaciones y usos

Antiséptico y anestésico local para el tratamiento del dolor de garganta e infecciones menores de la boca y la garganta. Alivio del dolor y la irritación, incluidos los asociados con la tos seca, el resfriado y la gripe.

El producto empieza a aliviar el dolor de garganta en 2 minutos

Nueva dosificación / grupo etario:

Todos los rangos de edad:

Este producto está indicado para uso a corto plazo, por un máximo de 5 días consecutivos sin consejo médico. Se debe usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

No exceder la dosis declarada o la frecuencia de dosificación.

No tomar este producto durante o justo antes de tomar líquidos o comer. No usar con otros antisépticos.

Adultos (incluyendo adulto mayor) y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Inflamación severa aguda y/o malestar: 1 tableta para disolver en la boca cada 1 a 2 horas según sea necesario.

Inflamación media y/o malestar: 1 tableta para disolver en la boca cada 2 a 3 horas según sea necesario.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis diaria máxima: No exceder de 6 tabletas para disolver en la boca (equivalentes a 12 mg de cloruro de cetilpiridinio y 6 mg de lidocaína clorhidrato) al día.

Niños de 6 a 11 años de edad:

1 tableta para disolver en la boca cada 3 a 4 horas, según sea necesario.

Dosis diaria máxima: No exceder 3 tabletas para disolver en la boca (equivalentes a 6 mg de cloruro de cetilpiridinio y 3 mg de lidocaína clorhidrato) al día.

Dejar que el comprimido se derrita lentamente en la boca. No masticarlo ni pasarlo entero.

Sobredosis

Cloruro de cetilpiridinio

La ingestión accidental de una gran cantidad de cloruro de cetilpiridinio puede causar náuseas, vómito, disnea, cianosis, asfixia, como resultado de una parálisis de los músculos respiratorios, depresión del SNC, hipotensión, y coma. En humanos, la dosis letal es de 1 – 3 gramos.

Lidocaína

Los efectos tóxicos sistémicos con lidocaína pueden incluir efectos en el SNC y cardíacos. El tratamiento en caso de sobredosis debe ser sintomático y de soporte. El manejo posterior debe ser el indicado clínicamente o según lo recomendado por el hospital o centro médico.

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa al cetilpiridinio, lidocaína, otros anestésicos locales tipo amidas o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Usar con precaución en heridas abiertas o lesiones de la membrana mucosa oral y faríngea, tales como cortes, laceraciones o heridas con sangrado activo.
- Este producto no debe ser usado durante o justo antes de comer o tomar líquidos; el efecto anestésico local de la lidocaína puede causar adormecimiento temporal de la orofaringe e interferir con la deglución.
- No use con agentes aniónicos, por ejemplo, pastas dentales. Los agentes aniónicos pueden disminuir la acción del cetilpiridinio; por lo tanto, el producto no debe ser usado inmediatamente antes o después de cepillar los dientes.
- Este producto contiene sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar malestar gastrointestinal y un efecto laxante leve.
- Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Uso en embarazo

No hay datos suficientes relacionados con el uso del producto en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado hallazgos relevantes para la dosis recomendada y uso del producto. Evitar usar este producto durante el embarazo a menos que los beneficios para la mujer embarazada pesen más que los riesgos para el feto. Si el producto es usado, se debe considerar usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay daré relevante disponible sobre el uso del cetilpiridinio en el embarazo. La lidocaína cruza la barrera placentaria; sin embargo, no hay evidencia que esta pueda causar daño al feto.

Lactancia

No hay datos suficientes del uso del producto en madres lactantes. Este producto no debe ser usado durante la lactancia, a menos que los beneficios para la madre pesen más que los riesgos para el infante. Si el producto es usado, se debe considerar usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

No se conoce si el cetilpiridinio es excretado por la leche materna; sin embargo, los niveles disponibles para el infante podrían ser insignificantes debido a la baja/pobre absorción y su muy baja biodisponibilidad.

Cantidades pequeñas de lidocaína son excretadas por la leche materna, pero es considerado poco probable un daño potencial al infante a niveles de dosis terapéutica.

Nuevas reacciones adversas:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Hipersensibilidad, rash, náusea, irritación de la boca y garganta.

Nuevas interacciones:

No se esperan interacciones clínicas sistémicas con Cloruro de cetilpiridinio debido a su muy baja absorción sistémica. No se esperan interacciones con la lidocaína ya que ésta es administrada en muy pocas cantidades.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones

Antiséptico y anestésico local para el alivio transitorio de dolor asociado a trastornos menores en boca y garganta.

Nueva dosificación / grupo etario:

Todos los rangos de edad:

Este producto está indicado para uso a corto plazo, por un máximo de 5 días consecutivos sin consejo médico. Se debe usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

No exceder la dosis declarada o la frecuencia de dosificación.

No tomar este producto durante o justo antes de tomar líquidos o comer. No usar con otros antisépticos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos (incluyendo adulto mayor) y adolescentes de 12 años de edad en adelante:
Inflamación severa aguda y/o malestar: 1 tableta para disolver en la boca cada 1 a 2 horas según sea necesario.

Inflamación media y/o malestar: 1 tableta para disolver en la boca cada 2 a 3 horas según sea necesario.

Dosis diaria máxima: No exceder de 6 tabletas para disolver en la boca (equivalentes a 12 mg de cloruro de cetilpiridinio y 6 mg de lidocaína clorhidrato) al día.

Niños de 6 a 11 años de edad:

1 tableta para disolver en la boca cada 3 a 4 horas, según sea necesario.

Dosis diaria máxima: No exceder 3 tabletas para disolver en la boca (equivalentes a 6 mg de cloruro de cetilpiridinio y 3 mg de lidocaína clorhidrato) al día.

Menores de 6 años:

No se recomienda.

Dejar que el comprimido se derrita lentamente en la boca. No masticarlo ni pasarlo entero.

Sobredosis

Cloruro de cetilpiridinio

La ingestión accidental de una gran cantidad de cloruro de cetilpiridinio puede causar náuseas, vómito, disnea, cianosis, asfixia, como resultado de una parálisis de los músculos respiratorios, depresión del SNC, hipotensión, y coma. En humanos, la dosis letal es de 1 – 3 gramos.

Lidocaína

Los efectos tóxicos sistémicos con lidocaína pueden incluir efectos en el SNC y cardíacos.

El tratamiento en caso de sobredosis debe ser sintomático y de soporte. El manejo posterior debe ser el indicado clínicamente o según lo recomendado por el hospital o centro médico.

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa al cetilpiridinio, lidocaína, otros anestésicos locales tipo amidas o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Usar con precaución en heridas abiertas o lesiones de la membrana mucosa oral y faríngea, tales como cortes, laceraciones o heridas con sangrado activo.**
- **Este producto no debe ser usado durante o justo antes de comer o tomar líquidos; el efecto anestésico local de la lidocaína puede causar adormecimiento temporal de la orofaringe e interferir con la deglución.**
- **No use con agentes aniónicos, por ejemplo, pastas dentales. Los agentes aniónicos pueden disminuir la acción del cetilpiridinio; por lo tanto, el producto no debe ser usado inmediatamente antes o después de cepillar los dientes**
- **Este producto contiene sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar malestar gastrointestinal y un efecto laxante leve.**

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.
- Suspender el medicamento si persisten los síntomas o dolor de garganta o si están acompañados de fiebre alta, mareo o vomito.

Uso en embarazo

No hay datos suficientes relacionados con el uso del producto en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado hallazgos relevantes para la dosis recomendada y uso del producto. Evitar usar este producto durante el embarazo a menos que los beneficios para la mujer embarazada pesen más que los riesgos para el feto. Si el producto es usado, se debe considerar usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

No hay datos relevantes disponibles sobre el uso del cetilpiridinio en el embarazo. La lidocaína cruza la barrera placentaria; sin embargo, no hay evidencia que esta pueda causar daño al feto.

Lactancia

No hay datos suficientes del uso del producto en madres lactantes. Este producto no debe ser usado durante la lactancia, a menos que los beneficios para la madre pesen más que los riesgos para el infante. Si el producto es usado, se debe considerar usar la cantidad más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.

No se conoce si el cetilpiridinio es excretado por la leche materna; sin embargo, los niveles disponibles para el infante podrían ser insignificantes debido a la baja/pobre absorción y su muy baja biodisponibilidad.

Cantidades pequeñas de lidocaína son excretadas por la leche materna, pero es considerado poco probable un daño potencial al infante a niveles de dosis terapéutica.

Nuevas reacciones adversas:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Hipersensibilidad, rash, náusea, irritación de la boca y garganta.

Nuevas interacciones:

No se esperan interacciones clínicas sistémicas con Cloruro de cetilpiridinio debido a su muy baja absorción sistémica. No se esperan interacciones con la lidocaína ya que ésta es administrada en muy pocas cantidades.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e Información para el consumidor en cuanto a la posología, precauciones y advertencias aprobada en el presente concepto.

3.4.1.18 XARELTO® 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20191196718
Fecha : 07/10/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Rivaroxabán micronizado

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con aas más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

Contraindicaciones:

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. Ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto® está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Medicación concomitante

Precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con sca que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con $\text{crea} < 30 - 15 \text{ ml/min}$.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{CrCl} < 15$ ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

No se ha estudiado a pacientes con eac o eap con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- O trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- O hipertensión arterial severa y no controlada
- O enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- O ulceraciones gastrointestinales recientes
- O retinopatía vascular
- O sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- O anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- O cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- O bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con xarelto® y AAS o con xarelto® y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con sca, se investigó la eficacia y la seguridad de xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios aas solo o aas más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.



Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con aas solo o con aas más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones. Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con xarelto® tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

La seguridad y eficacia de xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con xarelto®

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar xarelto®

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 14 allegado mediante radicado 20191196718
- Información para prescribir versión 14 allegada mediante radicado 20191196718

Nuevas indicaciones:

XARELTO® administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

XARELTO® administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración SCA: Posología y método de administración

SCA: Método de administración

Vía oral

SCA: Dosis habitual recomendada

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de XARELTO® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

SCA: Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.

Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

SCA: Método y frecuencia de administración

El tratamiento con XARELTO® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con XARELTO® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario.

Se debe iniciar XARELTO® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de XARELTO® dos veces al día.

Los comprimidos de 2.5 mg de XARELTO® se pueden tomar con o sin alimentos.

SCA: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de XARELTO® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)-

Posología y método de administración

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EAC o EAP: Método de administración
Uso oral

EAC o EAP: Dosis usual recomendada

El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de XARELTO® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

EAC o EAP: Duración del tratamiento

La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.

En pacientes con un evento trombótico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP.

EAC o EAP: Método y frecuencia de administración

En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con XARELTO® 2.5 mg dos veces al día en combinación con 75-100 mg de AAS una vez al día puede iniciarse en cualquier momento.

Un comprimido de XARELTO® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día.

Los comprimidos de XARELTO® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

EAC o EAP: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de XARELTO® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con válvulas prostéticas cardíacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (RVAT) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de Xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardíacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.



Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrCl <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

SCA, EAC o EAP: Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular y/o ataque isquémico transitorio (AIT)

SCA

Xarelto 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se benefician con el tratamiento.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial severa y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- sangrado intracraneal o intracerebral reciente



- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con SCA, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

SCA: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto 2.5 mg dos veces al día administrado con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y Xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico triple positivo de alto riesgo

Xarelto no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos trombóticos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists)

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Información sobre excipientes

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa – galactosa) no deben tomar Xarelto.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones:

Rivaroxabán administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

Rivaroxaban administratido concomitantemente con acido acetil salicílico (ASA) está indicado para la disminución del riesgo de eventos aterotromboticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o con enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos (compromiso de dos o mas lechos vasculares, historia de falla cardiaca o diabetes).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración SCA: Posología y método de administración

SCA: Método de administración

Vía oral

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SCA: Dosis habitual recomendada

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de XARELTO® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

SCA: Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.

Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

SCA: Método y frecuencia de administración

El tratamiento con XARELTO® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con XARELTO® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario.

Se debe iniciar XARELTO® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de XARELTO® dos veces al día.

Los comprimidos de 2.5 mg de XARELTO® se pueden tomar con o sin alimentos.

SCA: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de XARELTO® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)-

Posología y método de administración

EAC o EAP: Método de administración

Uso oral

EAC o EAP: Dosis usual recomendada

El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de XARELTO® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

EAC o EAP: Duración del tratamiento

La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.

En pacientes con un evento trombótico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

EAC o EAP: Método y frecuencia de administración

En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con XARELTO® 2.5 mg dos veces al día en combinación con 75-100 mg de AAS una vez al día puede iniciarse en cualquier momento.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un comprimido de XARELTO® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día.
Los comprimidos de XARELTO® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

EAC o EAP: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de XARELTO® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente

Nuevas precauciones y advertencias:

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrCl <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

SCA, EAC o EAP: Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular y/o ataque isquémico transitorio (AIT)

Pacientes con válvulas prostéticas cardíacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (RVAT) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de Xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardíacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que

Acta No. 17 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apoyen que Xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

SCA

Xarelto 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial severa y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con SCA, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

SCA: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades



inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto 2.5 mg dos veces al día administrado con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y Xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico triple positivo de alto riesgo

Xarelto no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos trombóticos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists)

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Información sobre excipientes

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa – galactosa) no deben tomar Xarelto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e inserto en cuanto a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.4.1.19 SIVEXTRO® 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20073338

Radicado : 20191200462

Fecha : 11/10/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Tedizolid

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Alternativo en infecciones bacterianas agudas complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos grampositivos: staphylococcus aureus (que incluyen cepas resistentes a la meticilina [mrsa] y susceptibles a la meticilina [mssa], y casos con bacteriemia concurrente), grupo destaphylococcus haemolyticus, staphylococcus lugdunensis, streptococcus pyogenes, streptococcus agalactiae, streptococcus anginosus (que incluye streptococcus anginosus, streptococcus intermedius y streptococcus constellatus), y enterococcus faecalis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad. Precauciones y advertencias: diarrea relacionada con clostridium difficile se informó sobre diarrea relacionada con clostridium difficile (drcd) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos incluyendo sivextro®. La drcd podría presentar una variación de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y podría provocar el exceso de crecimiento de c. Difficile.

C. Difficile produce toxinas a y b que contribuyen al desarrollo de la drcd. Las cepas de c. Difficile productoras de hipertoxina causan un aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y podrían requerir colectomía. La drcd debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea intensa después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico meticuloso, puesto que se informó que la drcd se presenta durante los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si existe sospecha o se confirma la presencia de drcd, deben suspenderse los antibacterianos no dirigidos contra c. Difficile si es posible. La administración adecuada de líquidos y electrolitos, el aporte complementario de proteínas, el tratamiento antibiótico de c. Difficile, así como la evaluación quirúrgica deben establecerse según las indicaciones clínicas. Desarrollo de las bacterias resistentes al fármaco: es poco probable que la prescripción de sivextro® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o con fuerte sospecha de la misma proporcione beneficios al paciente; además aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 042018 allegado mediante radicado 20191200462
- Información para prescribir versión 042018 allegado mediante radicado 20191200462

Nuevas indicaciones:

Sivextro está indicado para el tratamiento de las infecciones enumeradas a continuación.

Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras (ABSSSI por sus siglas en inglés) también conocidas como infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSTI) o

infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos gram positivos, en adultos (18 años de edad o mayores):

- Staphylococcus aureus, incluyendo:
cepas resistentes a la meticilina [MRSA] y
susceptibles a la meticilina [MSSA],
casos de Staphylococcus aureus con bacteremia recurrente
- Staphylococcus haemolyticus,
- Staphylococcus lugdunensis,
- Streptococcus pyogenes (estreptococo beta hemolítico grupo A),
- Streptococcus agalactiae (estreptococo beta hemolítico grupo B),
- Grupo Streptococcus anginosus, incluyendo
Streptococcus anginosus,
Streptococcus intermedius, y
Streptococcus constellatus, y
- Enterococcus faecalis

Uso

Reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Sivextro y otros medicamentos antibacterianos, Sivextro se debe utilizar solamente para tratar ABSSSI que están comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Sivextro no es activo frente a bacterias gram negativas asociadas comúnmente con ABSSSI, por lo tanto, se puede indicar clínicamente la terapia de combinación si la infección se debe a un patógeno gram negativo sospechado o documentado.

Nueva dosificación / grupo etario
Dosis y administración

General

Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras

La dosis recomendada y administración se describen la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.1.**

Tabla 1: Dosis de Sivextro

Infección	Vía de administración	Dosificación	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras (ABSSSI)	Oral	200 mg	Una vez al día	No aplica	6 días*

*Duraciones de tratamiento superiores a 6 días no se requieren en pacientes con ABSSSI

Se puede tomar con o sin alimentos o bebidas.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su siguiente dosis programada. Si restan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, deben esperar hasta su siguiente dosis programada.

Nuevas contraindicaciones:

Sivextro está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neutropenia

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Sivextro en pacientes con neutropenia (recuentos de neutrófilos <1000 células/mm3). En un modelo de infección en animales, la actividad antibacteriana de Sivextro se redujo en la ausencia de granulocitos.

Diarrea asociada con Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada con Clostridium difficile (DACD) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo el fosfato de tedizolid. La DACD puede variar en severidad de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación del C. difficile.

La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibiótico. Una historia médica minuciosa es necesaria debido a que se ha reportado que DACD ocurre durante los dos meses siguientes a la administración de agentes antibacterianos.

Si DACD es sospechada o confirmada, se debe suspender el uso de agentes antibacterianos no dirigidos contra el C. difficile, si es posible.

Microorganismos no susceptibles

Es poco probable que la prescripción de fosfato de tedizolid en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento.

Limitaciones de los datos clínicos

Existe experiencia limitada con fosfato de tedizolid en el tratamiento de pacientes con infección concomitante complicada de la piel y tejidos blandos y bacteremia secundaria y ninguna experiencia en el tratamiento de ABSSSI con sepsis severa o shock séptico.

Debido a su naturaleza crónica y/o generalmente polimicrobiana, las infecciones del pie diabético, úlceras decúbito o isquémicas, infecciones óseas o articulares, quemaduras severas, infecciones necrotizantes o gangrena no fueron investigadas en estudios clínicos controlados.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos
Sivextro se evaluó en dos estudios clínicos controlados con comparador de ABSSSI (cSSTI), los cuales incluyeron un total de 662 pacientes tratados con Sivextro [200 mg administrados por vía oral y/o vía IV una vez al día (331/662 pacientes)] durante 6 días y 662 pacientes tratados con linezolid (600 mg administrados por vía oral y/o vía IV cada 12 horas) durante 10 días.

La seguridad se evaluó adicionalmente en dos estudios de ABSSSI (cSSTI) post-comercialización: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego realizado en China, las Filipinas, Taiwán, y los EE.UU., que incluyó un total de 292 pacientes adultos tratados con tedizolid 200 mg administrados por vía IV y/o vía oral una vez al día durante 6 días, y 297 pacientes tratados con linezolid 600 mg administrados por vía IV y/o vía oral cada 12 horas durante 10 días, y también un estudio aleatorizado, abierto, controlado con activo realizado en Japón, que incluyó 83 pacientes adultos tratados con tedizolid 200 mg administrado por vía IV y/o vía oral una vez al día durante 7-21 días. El perfil de seguridad en estos estudios fue similar al de los estudios clínicos de fase 3; sin embargo, las reacciones en el lugar de la infusión (flebitis) fueron reportadas con más frecuencia (2,1%) en sujetos tratados con tedizolid que el grupo control con linezolid (0%), particularmente entre pacientes asiáticos. Estos hallazgos sugieren una frecuencia más alta de reacciones relacionadas con la infusión (flebitis) que la observada en estudios clínicos previos con fosfato de tedizolid.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes que recibieron Sivextro en los estudios clínicos de fase 3 combinados fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea y vómito. La discontinuación de tratamientos debido a eventos adversos ocurrieron en 12/1037 (1,2%) de los pacientes que recibieron Sivextro y 13/1000 (1,3%) que recibieron linezolid, con los eventos adversos más comunes que conllevaron a suspensiones para ambos tratamientos siendo trastornos gastrointestinales a una tasa de 0,2% en el grupo Sivextro y 0,3% en el grupo linezolid. Un total de 30 (2,9%) pacientes que recibieron Sivextro en estudios controlados experimentaron un evento adverso serio. Durante los estudios clínicos de Sivextro, se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento. Las reacciones adversas al medicamento están organizadas por clasificación por sistemas y órganos, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas al medicamento se presentan en la Tabla 2 de la siguiente manera:

- Muy común: ≥1/10 (≥10%)
- Común: ≥1/100 y <1/10 (≥1% y <10%)
- Poco común: ≥1/1000 y <1/100 (≥0,1% y <1%)
- Raro: ≥1/10.000 y <1/1000 (≥0,01% y <0,1%)
- Muy raro: <1/10.000 (<0,01%)

Tabla 2: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Pacientes que Recibieron Sivextro en Estudios Fase 3 Combinados de ABSSSI (cSSTI)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
Infecciones e Infestaciones	Poco común	Infección micótica vulvovaginal	Leve
	Poco común	Infección fúngica	Leve
	Poco común	Candidiasis vulvovaginal	Leve

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
	Poco común	Absceso	Leve
	Poco común	Colitis por Clostridium Difficile	Moderada
	Poco común	Dermatofitosis	Leve
	Poco común	Candidiasis oral	Leve
	Poco común	Infección del tracto respiratorio	Leve
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático	Poco común	Linfadenopatía	Moderada
	Poco común	Anemia	Leve
Trastornos del Sistema Inmune	Poco común	Hipersensibilidad al medicamento	Leve
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Poco común	Deshidratación	Moderada
	Poco común	Control inadecuado de la diabetes mellitus	Moderada
	Poco común	Hiperpotasemia	Leve
Trastornos Psiquiátricos	Poco común	Insomnio	Severa
	Poco común	Trastorno del sueño	Moderada
	Poco común	Ansiedad	Moderada
	Poco común	Pesadillas	Moderada
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza	Moderada
	Común	Mareo	Moderada
	Poco común	Somnolencia	Leve
	Poco común	Disgeusia	Leve
	Poco común	Temblor	Leve
	Poco común	Parestesia	Moderada
	Poco común	Hipoestesia	Leve
Trastornos Oculares	Poco común	Visión borrosa	Leve
	Poco común	Células flotantes en el vítreo	Leve
Trastornos Cardíacos	Poco común	Bradicardia	Leve
Trastornos Vasculares	Poco común	Rubefacción	Moderada
	Poco común	Acaloramiento	Leve
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos	Poco común	Tos	Leve
	Poco común	Sequedad nasal	Leve
	Poco común	Congestión pulmonar	Leve
Trastornos Gastrointestinales	Común	Nauseas	Moderada
	Común	Diarrea	Moderada
	Común	Vómito	Moderada
	Poco común	Dolor abdominal	Leve
	Poco común	Estreñimiento	Moderada
	Poco común	Molestia abdominal	Moderada
	Poco común	Boca seca	Leve
	Poco común	Dispepsia	Leve
	Poco común	Dolor en la zona superior del abdomen	Leve
	Poco común	Flatulencia	Leve

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
	Poco común	Enfermedad por reflujo gastrointestinal	Leve
	Poco común	Hematoquecia	Leve
	Poco común	Arcadas	Leve
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Común	Prurito generalizado	Severa
	Poco común	Hiperhidrosis	Leve
	Poco común	Prurito	Leve
	Poco común	Erupción cutánea	Moderada
	Poco común	Urticaria	Moderada
	Poco común	Alopecia	Leve
	Poco común	Erupción eritematosa	Leve
	Poco común	Erupción generalizada	Leve
	Poco común	Acné	Leve
	Poco común	Prurito alérgico	Leve
	Poco común	Erupción maculopapular	Leve
	Poco común	Erupción papular	Leve
	Poco común	Erupción prurítica	Leve
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Poco común	Artralgia	Leve
	Poco común	Espasmos musculares	Leve
	Poco común	Dolor de espalda	Leve
	Poco común	Molestia en extremidades	Leve
	Poco común	Dolor de cuello	Leve
Trastornos Renales y Urinarios	Poco común	Olor de orina anormal	Leve
Trastornos Reproductivos y del Seno	Poco común	Prurito vulvovaginal	Leve
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración	Común	Fatiga	Leve
	Poco común	Escalofríos	Leve
	Poco común	Dolor en el lugar de la infusión	Leve
	Común	Reacciones en el lugar de la infusión (flebitis)	Leve
	Poco común	Irritabilidad	Leve
	Poco común	Pirexia	Moderada

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
Investigaciones	Poco común	Reacciones relacionadas con la infusión	Leve
	Poco común	Edema periférico	Moderada
	Poco común	Disminución en la fuerza de agarre	Leve
	Poco común	Elevación de transaminasas (aumento en ALT y AST)	Moderada
	Poco común	Elevación de gamma-glutamil transferasa (GGT)	Moderada
	Poco común	Disminución en el recuento de leucocitos	Moderada

En el monitoreo hematológico de los estudios controlados con comparador, la frecuencia de los valores por debajo del límite inferior normal en pacientes tratados con fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente, fueron: hemoglobina (40,2% vs. 44,5%); recuento plaquetario (6,4% vs. 12,6%); recuento absoluto de neutrófilos (ANC) (1,9% vs 4,7%). La frecuencia de los valores determinados como potencial y clínicamente significativos para estos parámetros (< 75% (< 50% para el recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para los valores normales al inicio) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Valores de Laboratorio Más Bajos Potencial y Clínicamente Significativos en los Estudios Fase 3 Combinados de ABSSSI (cSSTI)

Prueba de Laboratorio	1 Valores Potencial y Clínicamente Importantes*†	
	Sivextro (200 mg oral/intravenoso una vez al día durante 6 días) (n)‡	Linezolid (600 mg oral/intravenoso dos veces al día durante 10 días) (n)‡
Hemoglobina (< 10,1 g/dL [M]) (< 9 g/dL [F])	(994) 3,4%	(957) 3,4%
Recuento plaquetario (< 112 x 10³/mm³)	(989) 2,1%	(950) 3,8%
Recuento absoluto de neutrófilos (< 0,8 x 10³/mm³)	(980) 0,4%	(941) 0,6%

M= masculino F= femenino

* < 75% (< 50% del recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para las mediciones posteriores al inicio

† Representa los valores de laboratorio dentro de los dos días siguientes a la última dosis del medicamento activo

‡ Número de sujetos con al menos un resultado de una prueba posterior al inicio que se encuentra dentro de los dos días siguientes a la última dosis del medicamento activo

Mielosupresión



Estudios de fase 1 realizados en adultos sanos expuestos a Sivextro durante 21 días demostraron un posible efecto de dosis y duración en los parámetros hematológicos más allá de los 6 días de tratamiento. En los estudios Fase 3, cambios clínicamente significativos en neutrófilos y hemoglobina fueron generalmente similares para ambos brazos de tratamiento, pero menos pacientes presentaron valores plaquetarios substancialmente anormales en el brazo tedizolid que en el brazo linezolid (ver la Tabla 3).

Neuropatía Periférica y Óptica

Neuropatía periférica y óptica se ha descrito en pacientes tratados con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas con duraciones que excedan los 28 días. En estudios Fase 3, las reacciones adversas reportadas para neuropatía periférica y trastornos del nervio óptico fueron similares entre ambos brazos de tratamiento (neuropatía periférica 1,2% vs. 0,6% para fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente; trastornos del nervio óptico 0,3% vs. 0,2%, respectivamente). No existen datos disponibles para pacientes expuestos a Sivextro durante una duración superior a los 6 días. Un estudio de neurotoxicidad en ratas de 9 meses no demostró evidencia de toxicidad del nervio óptico o periférico en exposiciones aproximadamente 8 veces más altas que la exposición oral clínica anticipada en humanos en la dosis recomendada de tedizolid.

Experiencia post-comercialización

No aplica.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios en los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sivextro puede causar mareo, fatiga o, de manera poco frecuente, somnolencia que podrían influir en la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos en Sivextro

Los estudios *in vitro* han demostrado que las interacciones farmacológicas entre tedizolid y los inhibidores o inductores de isoenzimas del citocromo P450 (CYP) son inesperadas. La transformación a través del metabolismo oxidativo hepático de fase 1 no es una vía importante para la eliminación de Sivextro.

Se identificaron múltiples isoformas de la sulfotransferasa (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, y SULT2A1) *in vitro* que son capaces de conjuguar el tedizolid, lo cual sugiere que ninguna isoenzima por sí sola es crítica para la eliminación del tedizolid.

Efectos de Sivextro en otros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

Ni Sivextro ni tedizolid inhibieron o indujeron de manera perceptible el metabolismo de los sustratos de la enzima CYP seleccionados. Estos resultados sugieren que las interacciones farmacológicas son poco probables basado en el metabolismo oxidativo.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de la dosis única (2 mg) de midazolam (sustrato del CYP3A4) solo o en combinación con Sivextro (dosis oral de 200 mg una vez al día por 10 días), demostró que no existe una diferencia clínicamente significativa en la C_{max} o área bajo la curva (AUC) del midazolam.

Transportadores de membrana

El potencial de tedizolid o fosfato de tedizolid de inhibir el transporte de sustratos de prueba de importantes transportadores de captación del fármaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3,

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OCT1, y OCT2) y de flujo (P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama [BCRP por sus siglas en inglés]) se analizó *in vitro*. No se espera que ocurran interacciones clínicamente relevantes con estos transportadores, con excepción de BCRP.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de la dosis única (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de BCRP) solo o en combinación con Sivextro aumentó el AUC y C_{max} de la rosuvastatina en aproximadamente un 77% y 55%, respectivamente, cuando se administra de manera concomitante con Sivextro. La administración oral de Sivextro puede resultar en la inhibición de BCRP a nivel intestinal, aumentando las concentraciones plasmáticas de sustratos de BCRP, y el potencial de reacciones adversas. Si es posible, una interrupción del tratamiento de la coadministración con el medicamento sustrato de BCRP debería ser considerada durante los seis días de tratamiento con Sivextro, especialmente para los sustratos con estrecho índice terapéutico (por ejemplo, metotrexato o topotecan), o rosuvastatina.

Inhibición de la monoamino oxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoamina oxidasa (MAO) *in vitro*. No se pudo evaluar la interacción con inhibidores MAO en estudios de fase 2 y 3, debido a que los sujetos que tomaban esos medicamentos se excluyeron de los estudios.

No se espera una interacción cuando se compara la IC_{50} para la inhibición de MAO-A y las exposiciones plasmáticas previstas en hombres.

Agentes adrenérgicos

Dos estudios cruzados, controlados con placebo fueron realizados para evaluar el potencial de 200 mg de Sivextro por vía oral en estado estacionario de intensificar las respuestas vasopresoras de la pseudoefedrina y la tiramina en individuos sanos. No se observaron cambios significativos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca con la pseudoefedrina. La mediana de la dosis de tiramina requerida para producir un aumento en la presión sanguínea sistólica de ≥ 30 mmHg desde el valor basal previo a la dosis fue de 325 mg con Sivextro en comparación con 425 mg con placebo.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

Sivextro en dosis hasta de 30 veces por encima del equivalente humano no aumentó la respuesta serotoninérgica en el modelo de contracción de cabeza en ratón 5-HTP del vehículo control. Debido a la elección de comparador, los pacientes que toman agentes serotoninérgicos no se pueden enrolar en estudios clínicos.

Uso con alimentos ricos en tiramina

No existen restricciones relacionadas con alimentos ricos en tiramina.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sivextro está indicado para el tratamiento de las infecciones enumeradas a continuación.

Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras (ABSSSI por sus siglas en inglés) también conocidas como infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSTI) o infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos gram positivos, en adultos (18 años de edad o mayores):

- Staphylococcus aureus, incluyendo:
cepas resistentes a la meticilina [MRSA] y
susceptibles a la meticilina [MSSA],
casos de Staphylococcus aureus con bacteremia recurrente
 - Staphylococcus haemolyticus,
 - Staphylococcus lugdunensis,
 - Streptococcus pyogenes (estreptococo beta hemolítico grupo A),
 - Streptococcus agalactiae (estreptococo beta hemolítico grupo B),
 - Grupo Streptococcus anginosus, incluyendo
Streptococcus anginosus,
Streptococcus intermedius, y
Streptococcus constellatus, y
 - Enterococcus faecalis
- Uso

Reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Sivextro y otros medicamentos antibacterianos, Sivextro se debe utilizar solamente para tratar ABSSSI que están comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Sivextro no es activo frente a bacterias gram negativas asociadas comúnmente con ABSSSI, por lo tanto, se puede indicar clínicamente la terapia de combinación si la infección se debe a un patógeno gram negativo sospechado o documentado.

Nueva dosificación / grupo etario
Dosis y administración

General

Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras

La dosis recomendada y administración se describen la ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¹.

Tabla 1: Dosis de Sivextro

Infección	Vía de administración	Dosificación	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
Infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras (ABSSSI)	Oral	200 mg	Una vez al día	No aplica	6 días*

*Duraciones de tratamiento superiores a 6 días no se requieren en pacientes con ABSSSI

Se puede tomar con o sin alimentos o bebidas.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su siguiente dosis programada. Si restan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, deben esperar hasta su siguiente dosis programada.

Nuevas contraindicaciones:

Sivextro está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de contribuir a mejorar su uso, la selección de antibióticos para infecciones adquiridas en el hospital debe estar orientada por el conocimiento de los niveles de sensibilidad y resistencia documentados en cada institución y optar por los de mayor trayectoria de uso.

Neutropenia

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Sivextro en pacientes con neutropenia (recuentos de neutrófilos <1000 células/mm3). En un modelo de infección en animales, la actividad antibacteriana de Sivextro se redujo en la ausencia de granulocitos.

Diarrea asociada con Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada con Clostridium difficile (DACD) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo el fosfato de tedizolid. La DACD puede variar en severidad de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación del C. difficile.

La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibiótico. Una historia médica minuciosa es necesaria debido a que se ha reportado que DACD ocurre durante los dos meses siguientes a la administración de agentes antibacterianos.

Si DACD es sospechada o confirmada, se debe suspender el uso de agentes antibacterianos no dirigidos contra el C. difficile, si es posible.

Microorganismos no susceptibles

Es poco probable que la prescripción de fosfato de tedizolid en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento.



Limitaciones de los datos clínicos

Existe experiencia limitada con fosfato de tedizolid en el tratamiento de pacientes con infección concomitante complicada de la piel y tejidos blandos y bacteremia secundaria y ninguna experiencia en el tratamiento de ABSSSI con sepsis severa o shock séptico.

Debido a su naturaleza crónica y/o generalmente polimicrobiana, las infecciones del pie diabético, úlceras decúbito o isquémicas, infecciones óseas o articulares, quemaduras severas, infecciones necrotizantes o gangrena no fueron investigadas en estudios clínicos controlados.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos

Sivextro se evaluó en dos estudios clínicos controlados con comparador de ABSSSI (cSSTI), los cuales incluyeron un total de 662 pacientes tratados con Sivextro [200 mg administrados por vía oral y/o vía IV una vez al día (331/662 pacientes)] durante 6 días y 662 pacientes tratados con linezolid (600 mg administrados por vía oral y/o vía IV cada 12 horas) durante 10 días.

La seguridad se evaluó adicionalmente en dos estudios de ABSSSI (cSSTI) post-comercialización: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego realizado en China, las Filipinas, Taiwán, y los EE.UU., que incluyó un total de 292 pacientes adultos tratados con tedizolid 200 mg administrados por vía IV y/o vía oral una vez al día durante 6 días, y 297 pacientes tratados con linezolid 600 mg administrados por vía IV y/o vía oral cada 12 horas durante 10 días, y también un estudio aleatorizado, abierto, controlado con activo realizado en Japón, que incluyó 83 pacientes adultos tratados con tedizolid 200 mg administrado por vía IV y/o vía oral una vez al día durante 7-21 días. El perfil de seguridad en estos estudios fue similar al de los estudios clínicos de fase 3; sin embargo, las reacciones en el lugar de la infusión (flebitis) fueron reportadas con más frecuencia (2,1%) en sujetos tratados con tedizolid que el grupo control con linezolid (0%), particularmente entre pacientes asiáticos. Estos hallazgos sugieren una frecuencia más alta de reacciones relacionadas con la infusión (flebitis) que la observada en estudios clínicos previos con fosfato de tedizolid.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes que recibieron Sivextro en los estudios clínicos de fase 3 combinados fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea y vómito. La discontinuación de tratamientos debido a eventos adversos ocurrieron en 12/1037 (1,2%) de los pacientes que recibieron Sivextro y 13/1000 (1,3%) que recibieron linezolid, con los eventos adversos más comunes que conllevaron a suspensiones para ambos tratamientos siendo trastornos gastrointestinales a una tasa de 0,2% en el grupo Sivextro y 0,3% en el grupo linezolid. Un total de 30 (2,9%) pacientes que recibieron Sivextro en estudios controlados experimentaron un evento adverso serio. Durante los estudios clínicos de Sivextro, se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento. Las reacciones adversas al medicamento están organizadas por clasificación por sistemas y órganos, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas al medicamento se presentan en la Tabla 2 de la siguiente manera:

Muy común: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)

Raro: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)

Muy raro: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Tabla 2: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Pacientes que Recibieron Sivextro en Estudios Fase 3 Combinados de ABSSSI (cSSTI)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
Infecciones e Infestaciones	Poco común	Infección micótica vulvovaginal	Leve
	Poco común	Infección fúngica	Leve
	Poco común	Candidiasis vulvovaginal	Leve
	Poco común	Absceso	Leve
	Poco común	Colitis por Clostridium Difficile	Moderada
	Poco común	Dermatofitosis	Leve
	Poco común	Candidiasis oral	Leve
	Poco común	Infección del tracto respiratorio	Leve
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático	Poco común	Linfadenopatía	Moderada
	Poco común	Anemia	Leve
Trastornos del Sistema Inmune	Poco común	Hipersensibilidad al medicamento	Leve
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Poco común	Deshidratación	Moderada
	Poco común	Control inadecuado de la diabetes mellitus	Moderada
	Poco común	Hiperpotasemia	Leve
Trastornos Psiquiátricos	Poco común	Insomnio	Severa
	Poco común	Trastorno del sueño	Moderada
	Poco común	Ansiedad	Moderada
	Poco común	Pesadillas	Moderada
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza	Moderada
	Común	Mareo	Moderada
	Poco común	Somnolencia	Leve
	Poco común	Disgeusia	Leve
	Poco común	Temblor	Leve
	Poco común	Parestesia	Moderada
	Poco común	Hipoestesia	Leve
Trastornos Oculares	Poco común	Visión borrosa	Leve
	Poco común	Células flotantes en el vítreo	Leve
Trastornos Cardiacos	Poco común	Bradicardia	Leve
Trastornos Vasculares	Poco común	Rubefacción	Moderada
	Poco común	Acaloramiento	Leve
	Poco común	Tos	Leve

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos	Poco común	Sequedad nasal	Leve
	Poco común	Congestión pulmonar	Leve
Trastornos Gastrointestinales	Común	Nauseas	Moderada
	Común	Diarrea	Moderada
	Común	Vómito	Moderada
	Poco común	Dolor abdominal	Leve
	Poco común	Estreñimiento	Moderada
	Poco común	Molestia abdominal	Moderada
	Poco común	Boca seca	Leve
	Poco común	Dispepsia	Leve
	Poco común	Dolor en la zona superior del abdomen	Leve
	Poco común	Flatulencia	Leve
	Poco común	Enfermedad por reflujo gastrointestinal	Leve
	Poco común	Hematoquecia	Leve
	Poco común	Arcadas	Leve
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Común	Prurito generalizado	Severa
	Poco común	Hiperhidrosis	Leve
	Poco común	Prurito	Leve
	Poco común	Erupción cutánea	Moderada
	Poco común	Urticaria	Moderada
	Poco común	Alopecia	Leve
	Poco común	Erupción eritematosa	Leve
	Poco común	Erupción generalizada	Leve
	Poco común	Acné	Leve
	Poco común	Prurito alérgico	Leve
	Poco común	Erupción maculopapular	Leve
	Poco común	Erupción papular	Leve
	Poco común	Erupción prurítica	Leve
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Poco común	Artralgia	Leve
	Poco común	Espasmos musculares	Leve
	Poco común	Dolor de espalda	Leve
	Poco común	Molestia en extremidades	Leve
	Poco común	Dolor de cuello	Leve

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa (Término Preferido)	Severidad
Trastornos Renales y Urinarios	Poco común	Olor de orina anormal	Leve
Trastornos Reproductivos y del Seno	Poco común	Prurito vulvovaginal	Leve
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración	Común	Fatiga	Leve
	Poco común	Escalofríos	Leve
	Poco común	Dolor en el lugar de la infusión	Leve
	Común	Reacciones en el lugar de la infusión (flebitis)	Leve
	Poco común	Irritabilidad	Leve
	Poco común	Pirexia	Moderada
	Poco común	Reacciones relacionadas con la infusión	Leve
	Poco común	Edema periférico	Moderada
Investigaciones	Poco común	Disminución en la fuerza de agarre	Leve
	Poco común	Elevación de transaminasas (aumento en ALT y AST)	Moderada
	Poco común	Elevación de gamma-glutamil transferasa (GGT)	Moderada
	Poco común	Disminución en el recuento de leucocitos	Moderada

En el monitoreo hematológico de los estudios controlados con comparador, la frecuencia de los valores por debajo del límite inferior normal en pacientes tratados con fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente, fueron: hemoglobina (40,2% vs. 44,5%); recuento plaquetario (6,4% vs. 12,6%); recuento absoluto de neutrófilos (ANC) (1,9% vs 4,7%). La frecuencia de los valores determinados como potencial y clínicamente significativos para estos parámetros (< 75% (< 50% para el recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para los valores normales al inicio) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Valores de Laboratorio Más Bajos Potencial y Clínicamente Significativos en los Estudios Fase 3 Combinados de ABSSSI (cSSTI)

Prueba de Laboratorio	2 Valores Potencial y Clínicamente Importantes*†	
	Sivextro (200 mg oral/intravenoso una vez al día durante 6 días) (n)‡	Linezolid (600 mg oral/intravenoso dos veces al día durante 10 días) (n)‡
Hemoglobina (< 10,1 g/dL [M]) (< 9 g/dL [F])	(994) 3,4%	(957) 3,4%
Recuento plaquetario (< 112 x 10 ³ /mm ³)	(989) 2,1%	(950) 3,8%
Recuento absoluto de neutrófilos (< 0,8 x 10 ³ /mm ³)	(980) 0,4%	(941) 0,6%

M= masculino F= femenino

* < 75% (< 50% del recuento absoluto de neutrófilos) del límite inferior normal (LLN) para las mediciones posteriores al inicio

† Representa los valores de laboratorio dentro de los dos días siguientes a la última dosis del medicamento activo

‡ Número de sujetos con al menos un resultado de una prueba posterior al inicio que se encuentra dentro de los dos días siguientes a la última dosis del medicamento activo

Mielosupresión

Estudios de fase 1 realizados en adultos sanos expuestos a Sivextro durante 21 días demostraron un posible efecto de dosis y duración en los parámetros hematológicos más allá de los 6 días de tratamiento. En los estudios Fase 3, cambios clínicamente significativos en neutrófilos y hemoglobina fueron generalmente similares para ambos brazos de tratamiento, pero menos pacientes presentaron valores plaquetarios substancialmente anormales en el brazo tedizolid que en el brazo linezolid (ver la Tabla 3).

Neuropatía Periférica y Óptica

Neuropatía periférica y óptica se ha descrito en pacientes tratados con otro miembro de la clase de las oxazolidinonas con duraciones que excedan los 28 días. En estudios Fase 3, las reacciones adversas reportadas para neuropatía periférica y trastornos del nervio óptico fueron similares entre ambos brazos de tratamiento (neuropatía periférica 1,2% vs. 0,6% para fosfato de tedizolid y linezolid, respectivamente; trastornos del nervio óptico 0,3% vs. 0,2%, respectivamente). No existen datos disponibles para pacientes expuestos a Sivextro durante una duración superior a los 6 días. Un estudio de neurotoxicidad en ratas de 9 meses no demostró evidencia de toxicidad del nervio óptico o periférico en exposiciones aproximadamente 8 veces más altas que la exposición oral clínica anticipada en humanos en la dosis recomendada de tedizolid.

Experiencia post-comercialización

No aplica.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios en los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sivextro puede causar mareo, fatiga o, de manera poco frecuente, somnolencia que podrían influir en la capacidad de conducir o usar maquinaria.



Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos en Sivextro

Los estudios *in vitro* han demostrado que las interacciones farmacológicas entre tedizolid y los inhibidores o inductores de isoenzimas del citocromo P450 (CYP) son inesperadas. La transformación a través del metabolismo oxidativo hepático de fase 1 no es una vía importante para la eliminación de Sivextro.

Se identificaron múltiples isoformas de la sulfotransferasa (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, y SULT2A1) *in vitro* que son capaces de conjuguar el tedizolid, lo cual sugiere que ninguna isoenzima por sí sola es crítica para la eliminación del tedizolid.

Efectos de Sivextro en otros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

Ni Sivextro ni tedizolid inhibieron o indujeron de manera perceptible el metabolismo de los sustratos de la enzima CYP seleccionados. Estos resultados sugieren que las interacciones farmacológicas son poco probables basado en el metabolismo oxidativo.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de la dosis única (2 mg) de midazolam (sustrato del CYP3A4) solo o en combinación con Sivextro (dosis oral de 200 mg una vez al día por 10 días), demostró que no existe una diferencia clínicamente significativa en la C_{max} o área bajo la curva (AUC) del midazolam.

Transportadores de membrana

El potencial de tedizolid o fosfato de tedizolid de inhibir el transporte de sustratos de prueba de importantes transportadores de captación del fármaco (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, y OCT2) y de flujo (P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama [BCRP por sus siglas en inglés]) se analizó *in vitro*. No se espera que ocurran interacciones clínicamente relevantes con estos transportadores, con excepción de BCRP.

Un estudio clínico que comparó la farmacocinética de la dosis única (10 mg) de rosuvastatina (sustrato de BCRP) solo o en combinación con Sivextro aumentó el AUC y C_{max} de la rosuvastatina en aproximadamente un 77% y 55%, respectivamente, cuando se administra de manera concomitante con Sivextro. La administración oral de Sivextro puede resultar en la inhibición de BCRP a nivel intestinal, aumentando las concentraciones plasmáticas de sustratos de BCRP, y el potencial de reacciones adversas. Si es posible, una interrupción del tratamiento de la coadministración con el medicamento sustrato de BCRP debería ser considerada durante los seis días de tratamiento con Sivextro, especialmente para los sustratos con estrecho índice terapéutico (por ejemplo, metotrexato o topotecan), o rosuvastatina.

Inhibición de la monoamino oxidasa

Tedizolid es un inhibidor reversible de la monoamina oxidasa (MAO) *in vitro*. No se pudo evaluar la interacción con inhibidores MAO en estudios de fase 2 y 3, debido a que los sujetos que tomaban esos medicamentos se excluyeron de los estudios.

No se espera una interacción cuando se compara la IC_{50} para la inhibición de MAO-A y las exposiciones plasmáticas previstas en hombres.

Agentes adrenérgicos

Dos estudios cruzados, controlados con placebo fueron realizados para evaluar el potencial de 200 mg de Sivextro por vía oral en estado estacionario de intensificar las respuestas vasopresoras de la pseudoefedrina y la tiramina en individuos sanos. No se observaron cambios significativos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca con la

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

pseudoefedrina. La mediana de la dosis de tiramina requerida para producir un aumento en la presión sanguínea sistólica de ≥ 30 mmHg desde el valor basal previo a la dosis fue de 325 mg con Sivextro en comparación con 425 mg con placebo.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

Sivextro en dosis hasta de 30 veces por encima del equivalente humano no aumentó la respuesta serotoninérgica en el modelo de contracción de cabeza en ratón 5-HTP del vehículo control. Debido a la elección de comparador, los pacientes que toman agentes serotoninérgicos no se pueden enrolar en estudios clínicos.

Uso con alimentos ricos en tiramina

No existen restricciones relacionadas con alimentos ricos en tiramina.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto a las precauciones y advertencias aprobadas en el presente concepto.

**3.4.1.20 GALVUS MET 50 mg / 500 mg
 GALVUS MET 50 mg / 1000 mg
 GALVUS MET 50 mg / 850 mg**

Expediente : 20003706 / 19998394 / 19998393
Radicado : 20191200932 / 20191200935 / 20191200940
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Vildagliptina y 500mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Vildagliptina y 1000mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Vildagliptina y 850mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:
Galvus met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- galvus met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (fg <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- galvus met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

-

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como galvus met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo (<7,35), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como galvus met) y hospitalizar de inmediato al paciente

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (fg). Los productos que contienen metformina (como galvus met) están contraindicados en pacientes con una fg <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0844-s

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0844-s
- Declaración sucinta 2016-PSB/GLC-0844-s

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El tratamiento antihiper glucemiante para el control de la diabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta un máximo de 50 mg/1000 mg dos veces al día después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilúrea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo.



Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN) de valores.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Insuficiencia cardíaca congestiva

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico con vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la *New York Heart Association* (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB

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



láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Galvus Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina. Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina ($n = 2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo ($n = 347$) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina ($n = 252$).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 233$) o 50 mg dos veces al día ($n = 183$) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (*n* = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (*n* = 157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (*n* = 409) o 50 mg dos veces al día (*n* = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones:

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina. Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos
El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas



La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Galvus Met y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Galvus Met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la modificación de la indicación para incluir la asociación a dosis fija como terapia de inicio en pacientes con diabetes tipo 2.

Así mismo, la Sala se permite aclarar los conceptos sobre la indicación emitidos en Actas No. 7 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3 y Acta No. 58 de 2012 SEMPB, numeral 3.3.11, Acta No. 25 de 2013 SEMPB, numeral 3.3.7, en el sentido de señalar que las indicaciones deben figurar así:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

1. GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con clorhidrato de metformina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

2. GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

3. Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, para mejorar el control glucémico, en combinación con insulina, cuando la dieta, ejercicio, metformina y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Lo anterior por cuanto:

-La corrección de la indicación 1 se motiva en que la redacción actualmente aprobada sugiere, tácitamente, la posibilidad de iniciar vildagliptina en monoterapia sin que haya intolerancia, o contraindicación a tratamiento con metformina, indicación que no ha sido aceptada por la Sala.

-La Sala ha analizado los argumentos del interesado con la información de soporte allegada, incluyendo el estudio VERIFY, no obstante lo cual, considera que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con valores de hemoglobina glicosidada entre 7.6-9, medidas no farmacológicas apropiadas y el uso de metformina permitirán un control satisfactorio en una importante proporción de pacientes, por lo tanto, aquellos que no respondan serían los candidatos para recibir la asociación propuesta, los cuales están incluidos en la indicación 1.

En consecuencia con lo anterior, la Sala no recomienda aprobar la modificación de dosificación/grupo etario propuesta.

En cuanto a las otras solicitudes, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes

Pacientes con disfunción renal

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Insuficiencia cardíaca congestiva

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico con vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la *New York Heart Association* (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clorhidrato de metformina Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Galvus Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina (*n* = 2264), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo (*n* = 347) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina (*n* = 252).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

A continuación, figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (*n* = 233) o 50 mg dos veces al día (*n* = 183) como

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n = 409) o 50 mg dos veces al día (n = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez

al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.**

****Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.**

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones:

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada
Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Galvus Met y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Galvus Met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

En cuanto a la información para prescribir, inserto y declaración, éstos deben ajustarse al presente concepto.

**3.4.1.21 GALVUS MET 50 mg / 1000 mg
 GALVUS MET 50mg / 850mg**

Expediente : 19998394 / 19998393
Radicado : 2017012466 / 20181197170 / 20191196719
 2017012468 / 20181197181 / 20191196717
Fecha : 07/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 1000mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma Farmacéutica. Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

-galvus met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (fg <30 ml/min)

Acidosis metabólica

-galvus met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como galvus met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como galvus met) y hospitalizar de inmediato al paciente

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (fg). Los productos que contienen metformina (como galvus met) están contraindicados en pacientes con una fg <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

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. 2019002295 y 2019002401 respectivamente para los productos Galvus Met 50 mg / 1000 mg y Galvus Met 50mg / 850mg con el fin de:

Solicitar que el texto de las indicaciones detallado en el artículo primero de la sección resolutive se ajuste a lo solicitado mediante escrito No. 20181197170 y 20181197181 respectivamente para cada concentración, toda vez que la información allí consignada se ajusta a lo aprobado en el registro sanitario del producto de la referencia (Acta No. 58 del 2012 numeral 3.3.11) y contiene el soporte clínico necesario para apoyar una evaluación positiva del balance riesgo / beneficio para el uso del producto de la referencia como terapia inicial en pacientes con DMT2 cuya diabetes no se controla con dieta y ejercicio solamente.

El texto de las indicaciones solicitado para figurar en el acto administrativo es el siguiente:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

GalvusMet está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la modificación de la indicación para incluir la asociación a dosis fija como terapia de inicio en pacientes con diabetes tipo 2.

De la misma manera, la Sala se permite aclarar los conceptos sobre la indicación emitidos en Actas No. 7 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3 y Acta No. 58 de 2012 SEMPB, numeral 3.3.11, Acta No. 25 de 2013 SEMPB, numeral 3.3.7, en el sentido de señalar que las indicaciones deben figurar así:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

1. GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con clorhidrato de metformina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

2. GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

3. Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, para mejorar el control glucémico, en combinación con insulina, cuando la dieta, ejercicio, metformina y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Lo anterior por cuanto:

-La corrección de la indicación 1 se motiva en que la redacción actualmente aprobada sugiere, tácitamente, la posibilidad de iniciar vildagliptina en monoterapia sin que haya intolerancia, o contraindicación a tratamiento con metformina, indicación que no ha sido aceptada por la Sala.

-La Sala ha analizado los argumentos del interesado con la información de soporte allegada, incluyendo el estudio VERIFY, no obstante lo cual, considera que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con valores de hemoglobina glicosidada entre 7.6-9, medidas no farmacológicas apropiadas y el uso de metformina permitirán un control satisfactorio en una importante proporción de pacientes, por lo tanto, aquellos que no respondan serían los candidatos para recibir la asociación propuesta, los cuales están incluidos en la indicación 1.

**3.4.1.22 GAVISCON ® LIQUIDO SUSPENSION ORAL
GAVISCON ® LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 20010354 / 20010745
Radicado : 20191059888 / 20191193148
 20191059891 / 20191193147
Fecha : 02/10/2019
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 2,67g de Bicarbonato de sodio y 1,6g de Carbonato de calcio

Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 267mg de Bicarbonato de sodio y 160mg de Carbonato de calcio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones:

El sodio contenido en una dosis de 10 ml es de 141 mg (6.2 mmol). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, insuficiencia renal, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Si se administra a pacientes con alteración de la función renal, los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio se deberían monitorizar regularmente.

Cada dosis máxima recomendada del medicamento contiene 320 mg de carbonato de calcio, por lo tanto, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales de calcio recurrentes.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Se debe considerar un intervalo de 2 horas entre el uso de gaviscon y la administración de otros medicamentos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Sobredosis. Si usted llega a tomar demasiado producto puede sentirse hinchado. Consulte al médico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009297 y Auto No. 2019009294 respectivamente, emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191059888 / 20191059891

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Adultos, niños mayores de 12 años: 10-20 mL después de comer y al acostarse.

Niños menores de 12 años: Administración solo bajo indicación médica.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad.

Insuficiencia Hepática: No requiere modificaciones.

Insuficiencia Renal: Precaución si es necesaria una dieta altamente restringida en sal

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto

Nuevas precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Mantenganse Fuera Del Alcance De Los Niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y trastornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

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

3.4.1.23 UNIRS - INFLIXIMAB

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Infliximab, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable vial por 100 mg por vía intravenosa:

- Indicación: Utilización de Infliximab para uso en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa refractaria a tratamiento convencional o con contraindicación para uso de otros inmunosupresores.
Grupo etario: 6 a 17 años
Dosificación: Dosis de 3-10 mg/K. Dosis 0-2-6 y posteriormente cada 4-8 semanas endovenoso.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Utilización de Infliximab para uso en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa refractaria a tratamiento convencional o con contraindicación para uso de otros inmunosupresores) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto se trata de series de caso e inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento. Por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta

Al respecto, la Sala manifiesta que: Las series de caso no permiten establecer un balance beneficio/daño con un soporte sólido, pues existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.24 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20191204807

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable 500mg/ 50mL por vía intravenosa:

- Indicación: Pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico refractario a tratamiento inmunosupresor convencional.
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 1 grm IV día 1 y 1 grm IV día 15

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico refractario a tratamiento inmunosupresor convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto en dos estudios (EXPLORER Y LUNAR-Fase 2/3) y un metanálisis no se demostró efectos favorables de relevancia clínica con el uso de rituximab en pacientes con lupus, otra información corresponde a series de casos e inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento, por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el mas bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.25 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable 500mg/ 50mL por vía intravenosa:

- Indicación: Pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico refractario a terapia convencional.
Grupo etario: Pacientes pediátricos
Dosificación: 750 mg/m² superficie corporal día 1 y día 15 (máximo 1 gramo dosis) o 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico refractario a terapia convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto, la información allegada corresponde a series de casos, revisión sistemática de series de casos, estudios abiertos y retrospectivos e inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento. La Sala llama la atención que incluso en los estudios en adultos (EXPLORER Y LUNAR-Fase 2/3) y un metanálisis no se demostró efectos favorables de relevancia clínica con el uso de rituximab en pacientes con lupus, otra información corresponde a series de casos e inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento, por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.26 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable 500mg/ 50mL por vía intravenosa:

- Indicación: Uso en el manejo de pacientes mayores de 18 años con miopatías inflamatorias refractaria a tratamiento convencional.
Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años
Dosificación: 1 gr IV día 1 y 1 gr día 15; 375 mg/m² de superficie corporal total semanal por 4 semanas

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Uso en el manejo de pacientes mayores de 18 años con miopatías inflamatorias refractaria a tratamiento convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto en un estudio (NCT-00106184) comparan la administración temprana y tardía de rituximab, en el cual no se encontraron diferencias y los autores concluyen que la determinación del papel de las terapias que depletan células B en pacientes con miositis requieren de más estudios con diseños metodológicos diferentes. Otro estudio allegado compara Rituximab vs. Placebo, no encuentra diferencias en la variable principal ni en la mayoría de secundarias, solo encontró diferencia en un menor consumo de corticoides en el grupo que recibió Rituximab; otro estudio está en desarrollo sobre el cual no se suministró información adicional (NCT01862926). Otra información allegada corresponde a series de casos e inclusión por consenso de expertos en una guía de tratamiento, por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.



3.4.1.27 UNIRS - MICOFENOLATO DE MOFETILO

Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Micofenolato de Mofetilo, tableta 500mg por vía oral:

- Indicación: Escleroderma refractaria a tratamiento convencional en pacientes adultos.
Grupo etario: Adultos mayores de 18 años
Dosificación: 1 g a 3 g diarios

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Escleroderma refractaria a tratamiento convencional en pacientes adultos) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a series de casos e inclusión por consenso de expertos en una guía de tratamiento. Allega un estudio clínico comparado con ciclofosfamida que concluye efectos similares y mejor tolerancia, sin embargo, la ciclofosfamida no tiene aceptada esa indicación en Colombia y un metaanálisis allegado informa que no mejora la función pulmonar. En otro estudio que evaluó la experiencia a largo plazo de micofenolato de mofetilo no se encontró diferencias en comparación con Relaxin (colágeno bovino tipo 1) a los seis meses, por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.28 UNIRS - INMUNOGLOBULINA

Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Inmunoglobulina, solución para perfusión viales 5 mg/ml, 10mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml por vía intravenosa:

- Indicación: Miopatías inflamatorias refractarias al tratamiento convencional
- Grupo etario: Adultos
- Dosificación: 1-2 gr/kg (infusión 5 días)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Miopatías inflamatorias refractarias al tratamiento convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a dos ensayos clínicos con reducido número de pacientes y corta duración, series de casos e inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento, información que sugiere que este medicamento puede producir un modesto efecto en el consumo de corticoides y no es clara su persistencia en el tiempo.

Así mismo presenta estudio a largo plazo en el que se administró el medicamento por 4 a 6 meses, se hizo seguimiento a tres años con resultados de eficacia prometedores, sin embargo, la ausencia de comparadores limita efectuar un análisis sobre el beneficio riesgo.

La revisión sistemática adjunta evaluó 14 publicaciones, sobre las cuales concluye que la heterogeneidad en la evaluación de la eficacia reportada en ellas, no permite proponer conclusiones robustas en la indicación solicitada.

Por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.29 UNIRS - INMUNOGLOBULINA

Radicado : 20191204807
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Inmunoglobulina, solución para perfusión viales 5 mg/ml, 10mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml por vía intravenosa:

- Indicación: Escleroderma refractaria a tratamiento convencional en pacientes adultos
Grupo etario: Mayores de 18 años
Dosificación: Dosis: 2 g/Kg peso ideal en dosis divididas entre 1 a 3 días.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Escleroderma refractaria a tratamiento convencional en pacientes adultos) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a series de casos, que tampoco parece incluido en guías de tratamiento, lo cual no permite establecer la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.30 UNIRS - HIDROXICLOROQUINA

Radicado : 20191215220
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Hidroxicloroquina, tabletas 200 mg y 400 mg por vía oral:

- Indicación: Para el tratamiento de manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario.
Grupo etario: En Individuos de 18 o más años de edad
Dosificación: 200 a 400 mg cada 24 horas sin exceder de 5 mg/kg /día (peso real)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Escleroderma refractaria a tratamiento convencional en pacientes adultos) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a series de casos, inclusión en algunas guías de tratamiento con base en consenso de expertos, analogía por indicación aceptada en artritis reumatoidea y lupus y efectos farmacodinámicos e inmunológicos, lo cual no permite establecer la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.31 UNIRS - TOCILIZUMAB

Radicado : 20191224050
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tocilizumab, vial por 80 mg y 200 mg por vía intravenosa y jeringa precargada 162 mg /0.9 ml por vía subcutánea:

- Indicación: Uso de Tocilizumab en Arteritis de Takayasu
Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años
Dosificación: Dosis: 8 mg/kg cada 4 semanas intravenosa o 162 mg subcutáneo semanales

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Arteritis de Takayasu) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a un ensayo clínico controlado vs. placebo en 36 pacientes con seguimiento a 56 semanas, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria (recaídas), series de casos, “experiencia clínica”, analogía por indicación aceptada en artritis reumatoidea y lupus y efectos farmacodinámicos e inmunológicos lo cual no permite establecer la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.32 UNIRS - ADALIMUMAB

Radicado : 20191224055
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Adalimumab, Jeringa prellenada por 40 mg (100mg/1ml) por vía subcutánea:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Indicación: Uveítis anterior, intermedia, posterior, panuveitis no infecciosa. Incluidas la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil y uveítis idiopática en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).
- Grupo etario: Niños mayores de 2 años
Dosificación:
10 a <15 kg de peso corporal: 10 mg subcutáneo cada 2 semanas
15 a < 30 kg de peso corporal: 20 mg subcutáneo cada 2 semanas
Si peso corporal >30 kg: 40 mg subcutáneo cada 2 semanas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación para el principio activo Adalimumab, Jeringa prellenada por 40 mg por vía subcutánea únicamente así:

Uveitis Pediátrica
Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Dosificación:

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveitis crónica no infecciosa, está basada en el peso corporal. Adalimumab es administrado vía inyección subcutánea. Adalimumab puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. Adalimumab puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando Adalimumab es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de Adalimumab en esta indicación, en niños menores a 2 años.

3.4.1.33 UNIRS - MACITENTAN

Radicado : 20191215203
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Profesional de la salud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Macitentan, tableta 10mg por vía oral:

- Indicación: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
Grupo etario: Mayores de 18 años

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosificación: 10 mg

CONCEPTO: La Sala considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada corresponde a un ensayo clínico controlado vs. placebo en 80 pacientes en estadio II-IV durante 16 semanas, se encontraron diferencias de relevancia clínica incierta en la medición de la presión arterial pulmonar y un ligero incremento en la distancia caminada de 6 minutos, adicionalmente, no aparece recomendado para este grupo de pacientes en la guía de tratamiento anexada (ECS/ERS 2015), por lo anterior, no es posible establecer un balance beneficio riesgo favorable para el medicamento en la indicación propuesta.

La Sala manifiesta que existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. Ante la ausencia de evidencia, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos comparativos que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

La Sala considera que para no limitar el uso de una intervención que tiene un potencial beneficio, lo recomendable es que se utilice el producto en cuestión en el marco de investigaciones que minimicen el riesgo de hacer daño y maximicen el beneficio y la oportunidad de aprender y salir de dudas.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 NPLATE® 250 MCG

Expediente : 20027769
Radicado : 20181258336 / 20181163080
Fecha : 23/08/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 250mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de E.coli.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoietina (TPO).

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento

Tras la discontinuación de nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender nplate. Luego de la discontinuación de nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con pti antes del tratamiento con nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (mic) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s).

Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Progresión de síndrome mielodisplásico (SMD) existente

Los estimuladores del receptor de la tpo son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la tpo se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la tpo sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la tpo, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de smd existente.

En estudios clínicos del tratamiento con nplate en pacientes con smd, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de smd. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a lma.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para nplate en smd u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de respuesta a nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben nplate.

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con pti. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el abc en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti), 55 (20%) eran > 65 años y 27 (10%) eran > 75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la tpo.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005927 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 6, de mayo de 2019
- Información para prescribir versión 6, de mayo de 2019

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de 50 x 10⁹/L a 200 x 10⁹/L.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10⁹/L.	Cada 2 semanas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

Dosis del paciente	Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Si la dosis del paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL



Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido total de romiplostim por vial	Volumen de agua estéril para inyección	Producto administrable y volumen	Concentración final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL =	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 6, de mayo de 2019
- Información para prescribir versión 6, de mayo de 2019

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10⁹/L.	Cada 2 semanas
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L.	Cada semana

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
	- Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

Dosis del paciente	Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Si la dosis del paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL

Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.



Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido total de romiplostim por vial	Volumen de agua estéril para inyección		Producto administrable y volumen	Concentración final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	= 250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.

3.4.2.2 SOLIRIS® 300 mg SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 20181051548 / 20181189980 / 20191178739
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Eculizumab



Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes del producto

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN: -Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta. Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.

- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

No se espera que soliris afecte el componente aplásico de la anemia en los pacientes con hpn.

Infección meningocócica:

Debido a su mecanismo de acción, soliris aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (por neisseria meningitidis). Estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir una enfermedad por serogrupos poco comunes (en particular Y, W135 y X), aunque puede aparecer enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados al menos 2 semanas antes de recibir soliris. Los pacientes menores de 2 años y los que sean tratados con soliris antes de transcurridas 2 semanas después de haber recibido una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las directrices médicas vigentes para el uso de la vacuna. Se recomienda firmemente el uso de vacunas tetravalentes contra los serotipos A, C, Y y W135, de preferencia las conjugadas. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones graves o mortales por meningococo en pacientes tratados con soliris. Todos los pacientes deben ser observados para detectar los signos precoces de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha la infección y tratados con los antibióticos apropiados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, y sobre las acciones necesarias para obtener atención médica inmediata.

Otras infecciones sistémicas:

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con soliris debe ser administrado con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas. En los estudios clínicos, la gravedad y la frecuencia globales de las infecciones en los pacientes tratados con soliris fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo, aunque no se puede excluir un aumento en el número y la gravedad de las infecciones, particularmente las provocadas por bacterias encapsuladas. A los pacientes se les debe informar adecuadamente para que tengan mayor conocimiento de las infecciones potencialmente graves y de sus signos y síntomas.

Reacciones a la infusión:

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de soliris puede producir reacciones a la infusión o inmunogenicidad, que pueden provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (anafilaxia incluida), aunque los trastornos del sistema inmunológico observados dentro de las 48 horas posteriores a la administración de soliris no difirieron de los observados tras la administración de placebo en la HPN, el shua y en otros estudios llevados a

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cabo con soliris. En los ensayos clínicos ningún paciente con hpn o shua presentó una reacción a la infusión que precisara interrumpir la administración de soliris. En todos los pacientes que presenten reacciones graves a la infusión se debe interrumpir la administración de soliris y administrar el tratamiento médico apropiado.

Inmunogenicidad:

Se han detectado respuestas poco frecuentes de títulos bajos de anticuerpos en los pacientes tratados con soliris en todos los estudios. En los estudios controlados con placebo se han notificado respuestas de títulos bajos con una frecuencia (3,4%) similar a la observada con el placebo (4,8%). En pacientes con shua tratados con soliris, se han detectado anticuerpos a soliris en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con shua han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. Por tanto, no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Inmunización:

Antes de iniciar el tratamiento con soliris se recomienda que los pacientes con HPN y shua sean vacunados de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Además, todos los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo al menos 2 semanas antes de recibir soliris. Los pacientes menores de 2 años de edad y aquellos que sean tratados con soliris antes de que hayan transcurrido 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta que hayan transcurrido 2 semanas a partir de la vacunación. De estar disponibles, se recomiendan las vacunas tetravalentes conjugadas.

Los pacientes menores de 18 años de edad deben ser vacunados contra las infecciones por haemophilus influenzae y por neumococo, y deben adherirse estrictamente a las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

Tratamiento anticoagulante:

El efecto de suspensión de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con soliris no se ha establecido. El tratamiento con soliris no debe alterar el manejo del tratamiento anticoagulante. Monitorización analítica:

Monitorización analítica en la hpn: los pacientes con hpn deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes con hpn que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma similar para detectar la hemólisis intravascular mediante la determinación de los niveles de ldh, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización analítica en el SHUA: los pacientes con shua que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica mediante determinaciones del recuento de plaquetas y de los niveles séricos de ldh y de creatinina, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN:

Si los pacientes interrumpen el tratamiento con soliris, deben ser monitorizados de forma estricta para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular. La hemólisis grave se identifica por unos niveles séricos de ldh superiores a los observados antes del tratamiento, junto con uno de los siguientes signos: una reducción absoluta de más del 25% en el tamaño del clon de la HPN en un período inferior o igual a una semana (en ausencia de dilución por una transfusión), un nivel de hemoglobina < 5 g/dl o una reducción de más de 4 g/dl en el nivel

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hemoglobina en un período igual o menor a una semana, angina, un cambio en el estado mental, una elevación del 50% en el nivel de creatinina en suero o una trombosis. Monitorice a todo paciente que interrumpa el tratamiento con soliris durante 8 semanas por lo menos con el fin de detectar hemólisis grave y otras reacciones.

Si aparece una hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión sanguínea (concentrados de hematíes), o transfusión de recambio si los hematíes de la hpn suponen más del 50% del total de los hematíes mediante análisis por citometría de flujo, anticoagulación, corticosteroides, o reinicio del tratamiento con soliris. En los estudios clínicos con soliris, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con soliris. No se observó ningún caso de hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUA:

Se han observado en algunos pacientes complicaciones de microangiopatía trombótica (mat) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con soliris. La interrupción del tratamiento solo se debe considerarse si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de shua, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (mat) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 mat graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por mat graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con shua interrumpen el tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma muy estricta para detectar los signos y síntomas de las complicaciones graves de microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUA.

Tras la interrupción del tratamiento, las complicaciones graves de microangiopatía trombótica se pueden identificar mediante (I) la alteración de dos de los siguientes parámetros, o la alteración en determinaciones repetidas de cualquiera de ellos: una reducción del recuento de plaquetas igual o superior al 25% respecto al valor basal o al valor máximo del recuento plaquetario durante el tratamiento con soliris; un incremento igual o superior al 25% en la creatinina sérica en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o un incremento igual o superior al 25% en los niveles de ldh ldh en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o (II) cualquiera de los siguientes: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina o disnea; o trombosis.

Si aparecen complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese la posibilidad de reiniciar el tratamiento con soliris, el tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas específicas para los órganos que incluyen tratamiento de soporte renal con diálisis, soporte respiratorio mediante ventilación mecánica o anticoagulación.

Orientación formativa:

Todos los médicos que tengan intención de prescribir soliris deben estar seguros de conocer adecuadamente la guía de prescripción del médico. Los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y los beneficios del tratamiento con soliris, y proporcionarles un folleto de información al paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que si tienen fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz deben buscar inmediatamente atención médica, ya que estos signos pueden indicar una infección meningocócica.

Excipientes:

Este medicamento contiene 5,00 mmol de sodio por dosis (1 vial). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con bajo contenido en sodio.

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. 2019011139 con el fin de:

- Se revoque la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 y en su lugar se conceda la aprobación de la ampliación de indicaciones para el producto SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, para el tratamiento de Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes adultos positivos para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR).

Se precisa a su Despacho, que la indicación para el tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) fue aprobada previamente mediante la Resolución No. 2010034403 de 22 de octubre de 2010 y por la cual se concedió la aprobación de la Evaluación Farmacológica del producto. Adicionalmente, la indicación para el tratamiento de pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUA), fue aprobada mediante la Resolución No. 2013016839 de 17 de junio de 2013.

Por lo anterior, no es procedente que en la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 se indique la aprobación de nuevas indicaciones (Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUA)), por cuanto éstas ya se encontraban previamente aprobadas.

- Se revoque la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 en el sentido de aprobar toda la información farmacológica del inserto e IPP versión 8.0, en la que se incluye la información de seguridad y posología actualizada y relacionada con la nueva indicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el acta 18 de 2018, numeral 3.2.4.7, por cuanto lo argumentado por el interesado no desvirtúa lo conceptuado por la Sala, en el sentido que los resultados para la variable principal en el estudio pivotal no demostraron diferencias estadísticamente significativas. El señalar que hay diferencias estadísticamente significativas en variables secundarias, debe ser considerado con cautela para formular buenas hipótesis a demostrar en estudios adicionales; por otra parte, no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas en los análisis secundarios. Demostrar que en el estudio de seguimiento se mantiene un efecto que es incierto, no aporta evidencia para sustentar la indicación solicitada. Aporta alguna información sobre la seguridad a largo plazo sobre la cual aún no hay suficiente información.

Se le recuerda al interesado que los análisis estadísticos por sofisticados y novedosos que sean, no tienen la capacidad para resolver problemas de sesgo derivados de limitaciones en el diseño.

Los testimonios de pacientes permiten pensar que el medicamento puede ser útil en un subgrupo de pacientes que es necesario identificar por medio de nueva evidencia clínica.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.3 CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 20191019249 / 20191179511
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.
Insuficiencia cardíaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NYHA).

Farmacocinética y farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α Por sus siglas en inglés), código ATC: L04AB05

Farmacocinética:

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

La pegilación, es decir, la fijación covalente de los polímeros PEG a los péptidos, retrasa la eliminación de dichas entidades desde la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminución del aclaramiento renal, disminución de la proteólisis y la disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, el certolizumab pegol es un fragmento fab' de un anticuerpo conjugado con peg para prolongar la vida media de eliminación plasmática terminal del fab' a un valor comparable con el producto de anticuerpo completo. La vida media ($t_{1/2}$) de la fase de eliminación terminal fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis probadas. El aclaramiento después de la administración intravenosa a sujetos sanos, varió de 9.21 ml/h a 14.38 ml/h. El aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 17 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con enfermedad de crohn, con una variabilidad inter-sujetos del 38% (CV) y una variabilidad inter-ocasión del 16%. De manera similar, el aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 21.0 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con artritis reumatoide, con una variabilidad inter-sujetos del 30.8% (cv) y una variabilidad inter-ocasión del 22.0%. Comparado con una persona de 70 kg, el aclaramiento es 29% menor y 38% mayor, respectivamente, en individuos que pesan 40 kg y 120 kg.

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

Linealidad del perfil de la farmacocinética

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

Características en los pacientes

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes en edad avanzada (≥ 65 años)

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

Pacientes pediátricos

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

Género

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



Farmacodinamia:

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Un análisis de la información farmacocinética/ farmacodinámica en la población de los estudios clínicos fase II y fase III, en sujetos con enfermedad de crohn, mostró una relación exposición-respuesta entre el nivel de concentración plasmática mínima de certolizumab pegol y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo (emax) para la reducción del puntaje de la escala cdaí. La concentración mínima típica de EC50 (concentración de certolizumab pegol que produce 50% del efecto máximo) fue de 7.36 μ g/ml (IC al 90%: 5-10 μ g/ml). De manera similar un análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos de la población de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3, en sujetos con artritis reumatoide, mostró una relación exposición-respuesta entre la concentración plasmática de cimzia y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo (emax) para la respuesta en el acr20. La concentración plasmática promedio típica durante el



intervalo de dosis (Cprom) que produce la mitad de la probabilidad máxima de la respuesta acr20 (EC50) fue de 17 µg/ml (ic al 95%: 10-23µg/ml).

Actualización de precauciones generales.

Infecciones serias

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

Antes de iniciar la terapia con cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con cimzia.

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo cimzia.

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

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

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

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

Neoplasias

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), de los cuales cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de hodgkin y el linfoma no hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

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

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

Cánceres de piel

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones neurológicas

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

Reacciones hematológicas

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Autoinmunidad

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

Inmunizaciones

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

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

Inmunosupresión

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

Efectos para conducir vehículos y utilizar máquinas

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

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y embarazo

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

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

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



Datos clínicos

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

Se midió la concentración de certolizumab pegol en plasma en muestras de las madres y de los infantes utilizando un ensayo específico y sensible con un límite de cuantificación menor (LCm) de 0.032 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del certolizumab pegol medidas en las madres en el parto (rango: 4.96 - 49.4 µg/ml) fueron consistentes con las concentraciones plasmáticas observadas en las mujeres no embarazadas en el estudio ra-1. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (DLC) en 13 muestras; una fue de 0.042 µg/ml con una proporción plasmática infante/madre en el nacimiento de 0.09%. En la semana 4 y semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron dlc. La concentración plasmática del peg total en los cordones umbilicales en el nacimiento fue dlc para 14 de las 15 muestras.

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

Resultados prospectivos de embarazo

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

Consideraciones clínicas

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

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo pérdida fetal, parto pre-término (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso natal (< 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento.

Reacciones adversas fetales / neonatales

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



Datos no clínicos

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

La transferencia placentaria activa de las iggs está mediada por la parte fc de un anticuerpo que se une al receptor fc neonatal (FCRN). El certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte fab de un anticuerpo y no contiene una parte Fc. En estudios de reproducción en ratas, el CTN3-1 (un anticuerpo completo sustituto del certolizumab incluyendo una parte Fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del CTN3 PF (el fragmento fab' sustituto del certolizumab sin un Fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del Fc.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010623 emitido mediante Acta No. 08 de 2019, numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Ene 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249
- Información para prescribir Versión enero 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapeúticas

Artritis reumatoide

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

Espondilo-artritis axial

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

Artritis Psoriásica

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

Enfermedad de Crohn

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

Psoriasis en placas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nueva dosificación / grupo etario:
Dosis y Vía De Administración

Vía de administración: Subcutánea

Posología

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

☐☐ Dosis de carga

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

☐☐ Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

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

Espondiloartritis axial

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

Artritis Psoriásica

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

Enfermedad de Crohn

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

Psoriasis en placas

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

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencias renal y hepática

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

Población pediátrica (<18 años)

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

Método de administración

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

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

Incompatibilidades

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

Instrucciones para el uso y manejo

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

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

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

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

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



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

Inyección

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

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

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

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

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

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

Nuevas reacciones adversas:

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

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

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

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

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

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

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

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

Psoriasis en placas

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAs)

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

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angineurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens- Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.



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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con



AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

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

Insuficiencia cardíaca

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

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

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

Artritis Reumatoide

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

Espondiloartritis axial

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

Artritis psoriásica

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



Psoriasis en placas

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

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

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

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

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

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Población Especial

No disponible



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2019, numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Ene 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249
- Información para prescribir Versión enero 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249

Nuevas indicaciones:
Indicaciones Terapéuticas

Artritis reumatoide

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

Espondilo-artritis axial

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

Artritis Psoriásica

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

Enfermedad de Crohn

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

Psoriasis en placas

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

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y vía de administración

Vía de administración: Subcutánea

Posología

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

☐ **Dosis de carga**

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

□□ Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

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

Espondiloartritis axial

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

Artritis Psoriásica

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

Enfermedad de Crohn

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

Psoriasis en placas

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

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencias renal y hepática

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

Población pediátrica (<18 años)

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Método de administración

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

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

Incompatibilidades

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

Instrucciones para el uso y manejo

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

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

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

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

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

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

Inyección

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

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

Nuevas reacciones adversas:

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

Artritis reumatoide

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

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

Psoriasis en placas

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

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

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

adversas fue del 0.9 % para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9 % para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAs)

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

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

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

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

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

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Raro	Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea),trastornos de la mama
	Raro	azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Poco Común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

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

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



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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis Reumatoide

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

Espondiloartritis axial

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

Artritis psoriásica

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

Psoriasis en placas

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

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

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

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Población Especial
No disponible

3.4.2.4 VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20191188375
Fecha : 25/09/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada dosis de 0,5mL contiene

10 CCID50 Virus de sarampión vivo atenuado (cepa Schwarz) no menos de 10 3.0.
10 CCID50 Virus de papera vivo atenuado (cepa RIT 4385) derivada de Jeryl Lynn no menos de 10 4.4

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10 CCID50 Virus de rubeola vivo atenuado (cepa Wistar RA 27/3) no menos de 10 3.0
10 UFP Virus de varicela atenuado (cepa OKA) no menos de 10 3.3

Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones:

Vammrixtm está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Vammrixtm está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

Vammrixtm está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Vammrixtm está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de vammrixtm deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de vammrixtm en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

Vammrixtm no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente vammrixtm. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con vammrixtm deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de vammrixtm en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con vammrixtm. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el período de lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375
- Información para prescribir GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375

Nuevas indicaciones:

VaMMRix está indicada para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela

El uso de VaMMRix se debe basar sobre recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Sujetos a partir de los 9 meses de edad deberán recibir 2 dosis de VaMMRix para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes*:

- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix a sujetos que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariola

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotídica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariola

* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRix deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRix en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de los vacunados con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka de un vacunado que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRix. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas subcutáneamente a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (≥ 1/10) / Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (≥1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía

Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricas	Frecuente	Irritabilidad
	Poco frecuente	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco frecuente	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\square$ 38°C - $\square$ 39.5°C; axial/oral: $\square$ 37.5°C - $\square$ 39°C)*
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal >39.5°C; axilar/oral >39°C)*
	Poco frecuente	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.

No se han realizado estudios con VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad. El perfil de seguridad de VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad se extrapola a partir de los datos disponibles con la vacuna monovalente contra la varicela con cepa Oka (Varilrix) y la vacuna MMR (Priorix) de GlaxoSmithKline. Las frecuencias de las reacciones adversas tales como fiebre, erupción, dolor en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección y enrojecimiento en el sitio de inyección en sujetos mayores a los 6 años de edad que recibieron Priorix o Varilrix eran similares a las observadas en niños menores a los 6 años de edad que recibieron VaMMRix.

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome

		de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el mismo interesado reconoce que No se han realizado estudios con Vammrix en sujetos mayores a los 6 años de edad, el interesado debe allegar estudios clínicos con su preparado en la población mayor de 6 años.

3.4.2.5

BENLYSTA 400 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BENLYSTA 120 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631 / 20048122
Radicado : 20191189956 / 20191189958
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 400 mg de Belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).
Cada vial contiene 120 mg de Belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:
Indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antidna de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presenten nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:
Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.
Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células b y ciclofosfamida
No se ha estudiado benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión
La administración de benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de benlysta y administrarse un tratamiento médico



apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de benlysta. Los pacientes tratados con benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con sle recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con sle que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. El diagnóstico de pml debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la pml es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir pml puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo benlysta.



Debido a su mecanismo de acción, benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumococcica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con sle recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de benlysta.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de benlysta en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina.

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos inmunoglobulina g (IgG), incluyendo belimumab, pueden atravesar la placenta. Benlysta debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza benlysta y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con benlysta.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células b en monos lactantes. Se debe monitorear una disminución de células b en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células b en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de benlysta durante la lactancia. No existen datos acerca de la excreción de belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de belimumab después de la ingestión. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos igg maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con benlysta en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión GDS15-IP12-1 del 19 de febrero del 2019
- Información para prescribir versión GDS15-IP12-1 del 19 de febrero del 2019

Nuevas indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes de 5 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

El régimen de dosificación recomendado para niños de 5 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de belimumab en niños menores de 5 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 5 años.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos.

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a *Benlysta* (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común
- Común
- No común
- ≥ 1 en 10

≥ 1 en 100 y < 1 en 10

≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda

Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo.

En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el tamaño de la muestra no permite concluir sobre la eficacia y seguridad del producto en el grupo etario de 5 a 12 años, por lo tanto, el interesado debe allegar información adicional de información clínica con una muestra más representativa en un estudio adecuadamente controlado.

3.4.2.6 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20191200542
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:
Cada 0,5mL contiene 250 mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:
-que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de E.coli.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento

Tras la discontinuación de nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender nplate. Luego de la discontinuación de nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con pti antes del tratamiento con nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (mic) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s).

Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de síndrome mielodisplásico (SMD) existente

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estimuladores del receptor de la tpo son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la tpo se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la tpo sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la tpo, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de smd existente.

En estudios clínicos del tratamiento con nplate en pacientes con smd, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de smd. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a lma.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para nplate en smd u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de respuesta a nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben nplate.

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con pti. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el abc en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la tpo.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542
- Información para prescribir versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542

Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes $\geq 5\%$ superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^a	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

^a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim ($n = 84$) versus el grupo de placebo ($n = 41$) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la PTI. Las siguientes reacciones adversas adicionales (con una incidencia de al menos 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con PTI de hasta 12 meses de duración: bronquitis, sinusitis y vómitos. Las reacciones adversas de trombocitosis tuvieron una incidencia del 2% en adultos con PTI de hasta 12 meses de duración.

Pacientes pediátricos:

La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección de las vías Respiratorias Superiores	Muy frecuente
	Rinitis	Muy frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Infección en los Oídos	Frecuente
	Gastroenteritis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Tos	Muy frecuente
	Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior	Muy frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Púrpura	Frecuente
	Urticaria	Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación Periférica	Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaríngeo (25,4%).



Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

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

3.4.2.7 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951

Radicado : 20191188997 / 20191196361

Fecha : 07/10/2019

Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (farms). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farms.

Artritis temprana.

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Colitis ulcerativa: humira®ac está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: humira®ac está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis: humira®ac está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®ac puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

Humira®ac está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de crohn en pediatría

Humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

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

Infecciones

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con humira®ac.

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

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

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

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

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

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

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

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento



antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B

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

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de guillain barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de humira® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de humira® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

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

Neoplasias

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

Alergias

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

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

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de humira®ac. A todos

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben humira®ac. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con humira®ac en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del TNF

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

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

Inmunosupresión

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

Vacunas

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

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

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

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución al usar humira®ac en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con humira®ac puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con humira®ac a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

Uso geriátrico

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS 03320418 versión 2 de Abril 2018 allegado mediante radicado 20191196361
- Información para prescribir CCDS 03320418 versión 2 de Abril 2018 allegado mediante radicado 20191188997

Nuevas indicaciones:

Adultos

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

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

Enfermedad intestinal de Behcet

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la enfermedad intestinal de Behcet en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

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

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

HUMIRA®AC está indicado en el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (Acné inversa) moderada a severa en adolescentes desde 12 años de edad con una inadecuada respuesta a la terapia convencional para Hidradenitis supurativa (HS).

Uveítis Pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Uveítis crónica no infecciosa en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Adultos

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

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

Colitis Ulcerativa

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

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

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

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

Psoriasis en Placa

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Hidradenitis supurativa

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

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

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

Uveitis

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

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

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

Enfermedad intestinal de Behcet

La dosis inicial de HUMIRA®AC para un paciente adulto con la enfermedad intestinal de Behcet es 160mg en dosis subcutáneas. La dosis inicial es seguida de 80mg dos semanas más tarde. Cuatro semanas después de la dosis inicial, se empieza la terapia de 40mg en semanas alternas.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

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

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

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

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

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

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

Artritis Relacionada con Entesitis

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

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

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

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

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

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

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas

≥40 Kg	• 160 mg en la semana 0 y • 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas
--------	--	---------------------------

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

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

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

Psoriasis en Placa Pediátrica

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

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

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

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

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

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

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana ,1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa, está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años

Nuevas contraindicaciones:

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

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

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

Infecciones

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



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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

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

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

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

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

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

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

Reactivación de la Hepatitis B

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



VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

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

Neoplasias

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Alergias

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

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

Reacciones Hematológicas

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

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

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

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

Inmunosupresión

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

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

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

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

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

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

HUMIRA®AC no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben HUMIRA®AC. HUMIRA®AC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). HUMIRA®AC está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con HUMIRA®AC debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos Autoinmunes

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

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

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

Uso geriátrico

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

Nuevas reacciones adversas:

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

En la Tabla 6 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 6: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas	Común	Neoplasia benigna,

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
(incluyendo quistes y pólipos)*	Poco común	cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas) Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Enfermedad intestinal de Behcet
El perfil de seguridad de la enfermedad intestinal de Behcet en el estudio Japonés fue similar al perfil de seguridad establecido de Humira.

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

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

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

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

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

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

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Autoanticuerpos

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

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

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA® AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

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

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

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

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

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

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

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

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV

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

Tabla 7: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)

Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Nuevas interacciones:

Interacciones Fármaco-Fármaco

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacep.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo

de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- Con relación a la solicitud de hidradenitis supurativa, la extrapolación presentada no es suficiente para establecer el balance beneficio riesgo en el grupo etario solicitado, razón por la cual, debe allegar información clínica que sustente la indicación en dicho grupo.
- En el caso de Enfermedad intestinal de Behcet, debe allegar estudios adicionales con mayor casuística que ayuden a esclarecer el riesgo beneficio en esta indicación.
- Con respecto a la uveítis, la Sala aclara que la indicación debe quedar así:

Uveitis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

3.4.2.8 LUCENTIS® 10 MG / ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191047959 / 20191191630
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial con 0.23mL contiene 2.3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (dmae) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -orvr- u oclusión de la vena central de la retina - OVCR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (pio) en los 60 minutos siguientes a la inyección de lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la pio. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del vegf (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase iii de la dmae neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007637 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630
- Información para prescribir Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).
- Lucentis® está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de: la retinopatía de la prematuridad (RP).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso (adultos y lactantes prematuros) únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis en adultos es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

La dosis recomendada de Lucentis en lactantes prematuros es de 0,2 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,02 ml. El tratamiento de la RP se inicia con una única dosis y se puede administrar bilateralmente el mismo día. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiografía fluoresceíngrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Tratamiento de la RP en lactantes prematuros

El tratamiento en lactantes prematuros se inicia con una única inyección. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltense en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de lucentis.

En adultos, se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los lactantes prematuros, se debe introducir la aguja entre 1,0 y 2,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, dirigiéndola hacia el nervio óptico. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,02 ml.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteinico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

Población de RP

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab. Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0,5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg /0.5ml XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150mg /1ml

Expediente : 20094435 / 20104049
Radicado :
20191069673 / 20191200944
20191069674 / 20191200947
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 75 mg de Omalizumab
Cada 1mL de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Asma: xolair® (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados. Urticaria crónica espontánea: xolair® (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra el omalizumab. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al látex

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos tromboembólicos-arteriales

Durante el uso de omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012022 y Auto No. 2019011338 respectivamente emitido mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.5.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018
- Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018

Nueva dosificación / grupo etario:
Posología y administración

Posología en el asma alérgica
La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).
^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).
^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Administración cada 4 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (U/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
> 100-200											375
> 200-300										375	525
> 300-400									450	525	
> 400-500							375	375	525	600	
> 500-600						375	450	450	600		
> 600-700			225		375	450	450	525			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600				No hay datos suficientes para recomendar una dosis		
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.



La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones de uso completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $> 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $> 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*. En niños de 6 a <12 años.
**. Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2019, numeral 3.5.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018**
- **Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología en el asma alérgica

La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).
^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).
^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos
En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Administración cada 4 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
> 100-200											375
> 200-300										375	525
> 300-400									450	525	
> 400-500						375	375	525	600		
> 500-600					375	450	450	600			
> 600-700		225		375	450	450	525				
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.



En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones de uso completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos

de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $>1/100$ a $<1/10$), infrecuentes (de $>1/1000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $<1/1000$), y muy raras ($<1/10\,000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.
**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto,



no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.



Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5.2 XOLAIR® 150 MG

Expediente : 19953339
Radicado : 20191069945 / 20191200950
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 1.2mL de producto reconstituido contiene 150mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados. Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria. Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012023 emitido mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.5.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018
- Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología en el asma alérgica

La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).
^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).
^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica.

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS:
VÉASE LA TABLA 4.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
> 100-200											375
> 200-300											525
> 300-400											600
> 400-500											600
> 500-600											600
> 600-700											600
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

No hay datos suficientes
para recomendar una dosis

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones de uso completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $> 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $> 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pírexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.
**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de

órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica.

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2019, numeral 3.5.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto NPI ref N/A de 4 de diciembre de 2018, corr. 18 de diciembre de 2018**
- **Declaración Sucinta NSS v 3.0 ref N/A de 4 de diciembre de 2018**
-

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología en el asma alérgica

La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis en niños (mayores de 6 años a menores de 12 años) y en adultos y adolescentes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(a partir de 12 años). Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos
En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Administración cada 4 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS:
VÉASE LA TABLA 4.

Tabla 4 administración cada 2 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
> 100-200											375
> 200-300									375	525	
> 300-400									450	525	
> 400-500							375	375	525	600	
> 500-600						375	450	450	600		
> 600-700			225		375	450	450	525			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

No hay datos suficientes
para recomendar una dosis

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales
Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.



En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones de uso completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

Si el médico lo considera apropiado, a partir de la cuarta dosis en adelante los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex
El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica
Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefalea y reacciones en la zona de inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $>1/100$ a $<1/10$), infrecuentes (de $>1/1000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $<1/1000$), y muy raras ($<1/10\,000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.
**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de control.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De esos 975 pacientes, 242 recibieron placebo y 733 recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas y 490 lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas, 175 y 412 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. De los pacientes tratados con omalizumab durante plazos de hasta 24 semanas, 87 y 333 recibieron las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica

Anafilaxia

En los reportes posteriores a la comercialización se estimó una frecuencia de anafilaxia de 0,2% en pacientes tratados con Xolair, tomando como base la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición estimada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de



disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han reportado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de ciertos eventos adversos de interés para las indicaciones de asma alérgica y urticaria espontánea crónica.

En pacientes tratados con Xolair se han reportado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cáncer

En los estudios clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de control. Los casos observados fueron infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de control. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cáncer observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad tratados con omalizumab; en el grupo de control solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían



recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

3.5.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191200070
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsclc no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nsclc avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender



keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda.

El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del



tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 082019 allegado mediante radicado No. 20191200070
- Información para prescribir Versión 082019 allegado mediante radicado No. 20191200070

Nueva dosificación / grupo etario:
General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas. Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Keytruda en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, Keytruda debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente

se encuentran a continuación de esta tabla	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.



- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Keytruda. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda..

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.



Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT> 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Nuevas interacciones:
Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando Keytruda se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362
Radicado : 20191179907
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada 0,5 mL de Suspensión Inyectable contiene 2,2 mcg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 mcg del serotipo 6B; 32 mcg de proteína transportadora CRM 197

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:
La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes:

- Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales: Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: Aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna.

La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves agudas.

Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

Pacientes con respuesta inmune deteriorada

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.ej. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños ≥ 24 meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 son limitados.

Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

Cuando Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa. Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hipo sensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa.

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia. Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

Reacciones adversas:

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna conjugada 7 valente en bebés vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a tasas más altas entre bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa[®] (28,3 a 42,3%) que en bebés que recibieron Infanrix hexa[®] solo (15,6 a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50,0% en bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa[®] al mismo tiempo en comparación con el 33,6% en bebés que recibieron Infanrix hexa solamente. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos que o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos > 65 años (independientemente del estado de vacunación antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en los adultos de 18-49 años en comparación con los adultos > 50 años de edad, con excepción de vómito que fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos mayores de 18-49 años y común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos > 50 años de edad

Información adicional en poblaciones especiales

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar® 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmune				Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad.		Llanto.	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.		Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómito.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea.	Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración / hinchazón o dolor / sensibilidad. Eritema o induración / hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración / hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor / sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.	Induración / hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5-17 años de edad fueron:

Tabla de Reacciones Adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos de Sistema Nervioso	Somnolencia / aumento del sueño, sueño inquieto / disminución del sueño	Cefalea
Trastornos gastrointestinal		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento)	Fiebre

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

Tabla de Reacciones Adversas			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)	Vómito (en adultos de 50 años y mayores)	Nausea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración / inflamación en el sitio de vacunación; Dolor / sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos.	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados previamente con PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación
Trastornos del sistema Inmune	Reacción anafiláctica/anafilatoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación
*Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización	

Interacciones:
Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.
Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiелitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningocócica serogrupo C, sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus.

Prevenar® 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 mL administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea. No administrar Prevenar® 13 valente por vía intravascular.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste en 3 dosis de 0,5 mL cada una, con intervalos de separación de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 mL a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños				
Dosis	Dosis 1 [†]	Dosis 2 [†]	Dosis 3 [†]	Dosis 4 [‡]
Edad para la Dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
*La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. † El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas. ‡La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización rutinaria para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de

0,5 ml. La serie primaria para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)	
Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0,5 mL
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2†
≥24 meses a 5 años de edad	1
* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses. † 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses.	

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6º cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
* Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

† Separadas de la dosis previa por al menos dos meses

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

La inmunidad protectora para los seis nuevos serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Programa de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones locales.

Población geriátrica

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas.

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna Prevenar® 13 Valente, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de Prevenar® 13 valente.

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



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907
- Información para prescribir Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Fisicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

De la misma manera, la Sala considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.2 KOATE® D.V.I. 250 UI

Expediente : 19900493
Radicado : 20191037376 / 20191175500
Fecha : 09/09/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.

6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

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

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano. En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia,

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII..(8.9) En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Cálculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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. 2019007882 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018) allegado mediante radicado No. 20191037376

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.



3.6.3 FILGRASTIM 300 MCG / ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20002046
Radicado : 20191040884 / 20191177336
Fecha : 11/09/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 300mcg de Filgrastim (rHu-G-CSF)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En niños y adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática, con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes, la administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Tampoco debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Filgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Filgrastim o peg-Filgrastim. Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se genere inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra Filgrastim es generalmente baja. Como ocurre con todos los medicamentos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. Filgrastim no está indicado para el

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Filgrastim debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16) no está establecida.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten osteoporosis y sean tratados con Filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían Filgrastim y peg-Filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de Filgrastim y peg-Filgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

La administración de dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) de Filgrastim, se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/L$ o superior en menos del 5 % de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de Filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento solamente con Filgrastim, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (por

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito.

Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides.

Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras.

Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. De todos modos, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos, y pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del bazo (por ejemplo examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia).

En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim.

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12 % de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31 % de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3 % de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular.

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Filgrastim en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10 % de los pacientes y de forma grave en un 3 %.

También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculo esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculo esquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cancer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq$ 1/100 a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muy raras ($<$ 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	Enfermedad del injerto contra el huésped		

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre		Pseudogota		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo Tos Disnea	Hemoptisis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración en el pulmón Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Alopecia		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga Inflamación de la mucosa Dolor	Dolor torácico			
---	---	----------------	--	--	--

Movilizacion de PBPC en pacientes sanos

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Leucocitosis	Esplenomegalia	Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		
-----------------------------------	--	--	-------------------	--	--

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia Anemia	Ruptura esplénica Trombocitopenia	Crisis de células falciformes		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria glomerulonefritis	Proteinuria		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			
---	--	-------------------------------	--	--	--

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia	Crisis de células falciformes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético				
Trastornos renales y urinarios					Glomerulonefritis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversa asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/ quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.



En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2 % de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3 % de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia



es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia con respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido en forma definitiva la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso del producto desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

A continuación, se describen la posología y vía de administración según cada indicación en particular.

Quimioterapia citotóxica convencional

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU 5 µg/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante ensayos clínicos aleatorizados con Filgrastim, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de Filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Filgrastim. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU 10 µg/kg/ día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de <i>Filgrastim</i>
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5µg/kg/día)
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más	Suspender <i>Filgrastim</i>
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de <i>Filgrastim</i> siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Filgrastim debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de transplante autólogo de PBPC

La dosis recomendada de Filgrastim cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU 10 µg/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias.

La administración de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU 5 µg/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Filgrastim administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Filgrastim debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea.

En perfusiones Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Filgrastim tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Filgrastim debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Filgrastim.

La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos con Filgrastim, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis $\leq 24 \mu\text{g/kg/día}$. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de $24 \mu\text{g/kg/día}$.

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/ día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($\text{RAN} > 2,0 \times 10^9/L$). En ensayos clínicos con Filgrastim, $> 90 \%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.



En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 μg)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos: Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 μg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$. En ensayos clínicos con Filgrastim, se requirió la administración de 30 MU (300 μg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$.

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Filgrastim en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales.

No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso Pediátrico en pacientes con NCG (neutropenia crónica grave) y cáncer:

El 65 % de los pacientes estudiados en un programa de ensayo realizado con Filgrastim sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

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. 2019007871 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191177336

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 300mcg de Filgrastim (rHu-G-CSF)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En niños y adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática, con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes, la administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Tampoco debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Filgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Filgrastim o peg-Filgrastim. Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se genere inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra Filgrastim es generalmente baja. Como ocurre con todos los medicamentos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. Filgrastim no está indicado para el tratamiento de estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Filgrastim debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16) no está establecida.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten osteoporosis y sean tratados con Filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían Filgrastim y peg-Filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de Filgrastim y peg-Filgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

La administración de dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) de Filgrastim, se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/L$ o superior en menos del 5 % de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento solamente con Filgrastim, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (por ejemplo con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito.

Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides.

Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpretan resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente, así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el



rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras.

Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/L$.



No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. De todos modos, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos, y pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ejemplo, examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia).

En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim.

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.



Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12 % de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31 % de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3 % de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen



muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular.

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Filgrastim en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10 % de los pacientes y de forma grave en un 3 %.

También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculo esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculo esquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cancer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	Enfermedad del injerto contra el huésped		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito		Pseudogota		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo Tos Disnea	Hemoptisis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración en el pulmón Hemorragia pulmonar		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Alopecia		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga Inflamación de la mucosa Dolor	Dolor torácico			

Movilizacion de PBPC en pacientes sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Leucocitosis	Esplenomegalia	Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia		

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia Anemia	Ruptura esplénica Trombocitopenia	Crisis de células falciformes		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia	Crisis de células falciformes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético				
Trastornos renales y urinarios					Glomerulonefritis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversa asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/ quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2 % de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3 % de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia con respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido en forma definitiva la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso del producto desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
A continuación, se describen la posología y vía de administración según cada indicación en particular.

Quimioterapia citotóxica convencional

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU 5 µg/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante ensayos clínicos aleatorizados con Filgrastim, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de Filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Filgrastim. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU 10 µg/kg/ día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de <i>Filgrastim</i>
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5µg/kg/día)
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más	Suspender <i>Filgrastim</i>
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de <i>Filgrastim</i> siguiendo las etapas arriba indicadas	



RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Filgrastim debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o meloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

La dosis recomendada de Filgrastim cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU 10 µg/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias.

La administración de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU 5 µg/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Filgrastim administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Filgrastim debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea.

En perfusiones Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Filgrastim tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Filgrastim debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Filgrastim.

La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio



de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos con Filgrastim, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis $\leq 24 \mu g/kg/día$. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de $24 \mu g/kg/día$.

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU ($1 \mu g$)/kg/ día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU ($4 \mu g$)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9/L$). En ensayos clínicos con Filgrastim, > 90 % de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10 %) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU ($10 \mu g$)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos: Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU ($300 \mu g$)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En ensayos clínicos con Filgrastim, se requirió la administración de 30 MU ($300 \mu g$)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Filgrastim en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales.

No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso Pediátrico en pacientes con NCG (neutropenia crónica grave) y cáncer:

El 65 % de los pacientes estudiados en un programa de ensayo realizado con Filgrastim sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim es similar en adultos y niños tratados con

quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191177336.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 0.2 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido.

3.6.4 ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20191157294
Fecha : 15/08/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:
Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:
El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofeno), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

El tratamiento comercial puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris®. La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris®.



Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con tratamiento con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o discontinuación.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®.

Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

Experiencia en Ensayos Clínicos

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035- 0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, erupción cutánea, tos, vómitos, artralgia, neuropatía motora periférica, reacciones relacionadas con la perfusión, prurito, estreñimiento, disnea, disminución de peso, mialgia y dolor abdominal.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotaes) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1 /100 a <1/10); poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100).

Reacciones adversas para Adcetris®

Clase de sistema de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hiperglucemia
Poco Frecuentes	Síndrome de Lisis Tumoral
Trastornos del sistema nervioso	
Muy Frecuentes	Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora periférica
Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal'
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea *, prurito
Frecuentes	Alopecia
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia
Frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión*
Frecuentes	Resfriado
Investigaciones	
Muy Frecuentes	Reducción de peso
* Representa agrupación de términos preferidos	

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)

Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia

- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril



- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Modificaciones de dosis

La neutropenia condujo a retrasos en la dosis en el 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió reducción de dosis para neutropenia. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes de la CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 1,8 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para los pacientes con Linfoma de Hodgkin con riesgo de recaída o progresión después de TACM (Trasplante Autólogo de Células Madre), el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación del TACM basándose en el juicio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes con r/r LH o LACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos.

Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Condición de venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS V. 6.0
- Información para prescribir versión CCDS V. 6.0

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 relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado deberá allegar el inserto e información para prescribir solicitados para aprobación, dado que estos documentos no se adjuntaron en la radicación.

3.6.5 AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746 / 20191089411 / 20191131677
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacárida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

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. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.6 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5 ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20193011462
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) $<-2,5$ y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

^{\$} Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección
[‡] Significancia Clínica no conocida.



† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$}

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal
No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Muy Común: Artralgia*,
Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Acta No. 17 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:



0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CDS V 07 02_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado presentó radicado No. 20191256740 de 20/12/2019 remitido mediante radicado de correspondencia interna No. 20203000752.

3.6.7 HERCEPTIN® SOLUCIÓN INYECTABLE SC 600mg/5mL

Expediente : 20158417
Radicado : 20191024864 / 20191122834
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600 mg/5 ml en solución inyectable de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Cancer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía I.V. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía,



neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C.. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso ($<55\%$), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto ($\text{IMC} >25 \text{ kg/m}^2$).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m^2 (doxorubicina) o 360 mg/m^2 (epirubicina).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin S.C. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin I.V. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin s.c. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la S.C..

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin S.C. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin S.C, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.



Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia

de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. LeucopeniaNo se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia ≥1% que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y <1%, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin I.V. o la inyección de Herceptin S.C. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin S.C. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) → Herceptin S.C. (ciclos 5-8), o Herceptin S.C. (ciclos 1-4) → Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6: Eventos adversos

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación S.C., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herceptin subcutánea:

Herceptin S.C. no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección S.C.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

Herceptin S.C. en vial

Cuando se utilice Herceptin S.C. vial, la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin I.V. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Herceptin S.C.:

Si se omite una dosis de Herceptin S.C., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin S.C. no debe ser inferior a 3 semanas.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005892 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191024864
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191024864

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 600 mg/5 ml en solución inyectable de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Cancer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin S.C.. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular ⁽¹⁾	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) ⁺	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	Palpitaciones ¹	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ⁽¹⁾	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ⁺	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural ⁺	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	Reacción relacionada con la infusión o la administración		Muy frecuente
	Dolor		Muy frecuente
	Pirexia		Muy frecuente
	Edema periférico		Muy frecuente
	Inflamación de mucosas		Muy frecuente
	Edema		Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**		Frecuente
	Malestar general		Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal		Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente	
	Ictericia	En raras ocasiones	
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente	

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

¹ Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Immunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin S.C. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin I.V. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin S.C. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación I.V. como con la S.C..

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.



En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin S.C, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la



FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin I.V. y del 0,7% en el grupo de Herceptin S.C. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin S.C. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin I.V. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Disminución de la FEVI: Menor valor posterior a la preselección	Fluoropirimidina / cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor <50%*	1,1%	4,6%

Valor absoluto <50%	1,1%	5,9%
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor ≥50%*	11,8%	16,5%

* Sólo incluye a los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita es el mismo que en la evaluación inicial (FP: n = 187; H +FP: n = 237).

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥Grado ≥3 según la versión 3.0 de los criterios NCI- CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.
** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. LeucopeniaNo se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia ≥1% que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

	Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje

de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) → Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin I.V. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin S.C. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin I.V. y Herceptin S.C. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin S.C. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia <i>Trombocitopenia autoinmunitaria</i>
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncoespasmo
	Saturación de oxígeno reducida
	Insuficiencia respiratoria
	Neumopatía intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
Trastornos renales y urinarios	Edema laríngeo
	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6: Eventos adversos

Clase de órganos y sistemas	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Septicemia
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
	Cistitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia
	Choque anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia
	Paresia
	Alteración cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico
	Bradicardia
	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
Trastornos hepato biliares	Insuficiencia hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestia torácica



Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación S.C., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Herceptin subcutánea:

Herceptin s.c. no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

Herceptin s.c. en vial

Cuando se utilice Herceptin s.c. vial, la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Herceptin S.C.:

Si se omite una dosis de Herceptin S.C., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin S.C. no debe ser inferior a 3 semanas.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS 17.0 de Febrero 2015 e IPP versión CDS 17.0 de Febrero 2015

Adicionalmente, una vez revisada la versión 5.0 del producto Herceptin, se solicita allegar con la renovación del Registro Sanitario una aclaración sobre el estado de los siguientes riesgos:

Identificados: Hematotoxicidad y trastornos pulmonares

Potenciales: Infecciones

Informacion faltante: Tratamiento en pacientes hombres.

3.6.8 BENEFIX® 250 UI

Expediente : 19904610
Radicado : 20191184521
Fecha : 20/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 250 UI

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:
Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad
Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)



Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.
De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:
La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes

Tabla de Reacciones Adversas.				
Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ⁿ ; rubefacción ^j		Síndrome de la vena cava superior ^q ; trombosis venosa profunda ^p ; trombosis ^r ; tromboflebitis ^s
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ^j	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^u
^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis ^b incluyendo tos productiva ^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación ^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo ^e incluyendo disminución de la presión arterial ^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia ^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular ^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión ^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión ^k incluyendo celulitis ^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa ^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix® para tratar un episodio hemorrágico. ^o RAM identificado en postcomercialización ^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix® por infusión continua a través de un catéter venoso central ^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.				

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX®

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix® (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó

un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix® sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:
No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--	---	--------------------------	---	--	---	---------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,7 \pm 0,3$ (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI
de factor IX
requeridas

=

Peso
corporal
(kg)

X

incremento
deseado
de factor IX
(% o UI/dL)

X

1,4 (UI/kg por
UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv15 allegado mediante radicado No. 20191184521
- Información para prescribir versión CDSv15 allegado mediante radicado No. 20191184521

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

De la misma manera, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Fisicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**3.6.9 WILATE® 500 U.I.
WILATE® 1000 U.I.**

Expediente : 20067732
Radicado : 20191191673 / 20191200635
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 100UI de Factor VIII humano y 100UI de Factor von Willebrand humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW), Tratamiento y profilaxis de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con la Enfermedad de von Willebrand (EVW), cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado. Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de FVIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico derivado del plasma para la administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes y observar cuidadosamente la aparición de cualquier síntoma durante todo el período de perfusión. Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas, los pacientes deben interrumpir inmediatamente la administración y contactar con su médico.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, se toman medidas estándares como la selección de los donantes, el cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos para la inactivación/eliminación viral en el proceso de producción. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus sin cubierta VHA. Estos procedimientos pueden tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ejemplo, la anemia hemolítica). Es altamente recomendable que cada vez que se administre Wilate, se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma regular/repetida concentrados de FVIII/FVW derivados del plasma humano.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Cuando se usa un producto del FVW que contiene FVIII, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede producir un aumento excesivo de FVIII:C. En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles excesivos y sostenidos de FVIII:C, que puedan incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Existe un riesgo de ocurrencia de episodios trombóticos cuando se administran productos del FVW que contienen FVIII, sobre todo en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Por tanto, hay que monitorizar a los pacientes de riesgo para detectar la presencia de cualquier signo precoz de trombosis. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVW. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad plasmática de FVW:RCo, o si el sangrado no se controla con la dosis recomendada, habrá que realizar un análisis adecuado para determinar la posible presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles elevados de inhibidores, la terapia con FVW puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe estar dirigido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con trastornos hemostáticos.

Hemofilia A

Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con Wilate. El producto contiene trazas de proteínas humanas que no son el FVIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, los pacientes deben ser advertidos de suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas



IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado.

El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al FVIII, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se forman inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (de bajo título) tras el cambio de un producto del factor VIII por otro, en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen una historia clínica previa de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes por la aparición de inhibidores tras cualquier cambio de producto.

En general, todos los pacientes tratados con productos del FVIII deben ser monitorizados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del FVIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del FVIII.

Este medicamento contiene hasta 2,55 mmol de sodio (58,7 mg) por frasco para 500 UI de FVW y FVIII y hasta 5,1 mmol de sodio (117,3 mg) por frasco para 1000 UI de FVW y FVIII. Lo que se tendrá en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas controladas en sodio. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con FVW/FVIII.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

No hay experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o en período de lactancia. Wilate sólo debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia con déficit de FVW si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el parto aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos en estas pacientes.

Hemofilia A

Debido a la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no hay experiencia del tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Wilate sólo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

No se han notificado síntomas de sobredosis con el FVW o el FVIII humano. Los eventos tromboembólicos pueden ocurrir en caso de una sobredosis importante.

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, eczema, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, y sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo un shock). En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, en muy raras ocasiones pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del FVW. Si aparecen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. La ocurrencia de estos anticuerpos está muy relacionada con las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufren reacciones anafilácticas se deben evaluar para determinar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. No se han notificado casos de inhibidores para el factor von Willebrand en los estudios clínicos ni tras su comercialización.

Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Hemofilia A

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En este caso, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

La experiencia con Wilate en pacientes no tratados previamente (PUP) es limitada. En un ensayo clínico con 24 PUP tratados con Wilate con un mínimo de 50 días de exposición, sólo en tres pacientes se pudo detectar un inhibidor persistente y manifestaciones clínicas por encima de 5 UB/ml. Tres pacientes desarrollaron inhibidores transitorios con bajos títulos sin manifestaciones clínicas y dos pacientes presentaron en una ocasión un título bajo del inhibidor, no confirmado en el seguimiento.

No se observó desarrollo de inhibidores en los pacientes tratados previamente. Para la información de seguridad frente a los agentes transmisibles, ver precauciones y advertencias

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel del término preferente).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad		Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre	
Investigaciones		Inhibidores del FVIII	Inhibidores del FVW



Para la descripción de las reacciones adversas seleccionadas, ver la sección Precauciones y advertencias.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico especialista en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. El producto es de un solo uso y hay que administrar todo el contenido del frasco. En caso de que quede algo de contenido, éste debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

La relación entre el FVW:RCo y el FVIII:C es de 1:1. Generalmente, 1 UI/kg de PC de FVW:RCo y FVIII:C aumenta el nivel plasmático por 1,5-2% de la actividad normal de la proteína respectiva. Normalmente, se necesita alrededor de 20 a 50 UI de Wilate/kg de PC para alcanzar una hemostasia adecuada. Esto aumentará el FVW:RCo y FVIII:C en los pacientes de un 30 a un 100% aproximadamente.

Puede requerirse una dosis inicial de 50 a 80 UI de Wilate/kg de PC, especialmente en pacientes con EVW tipo 3, donde el mantenimiento de los niveles plasmáticos adecuados puede requerir de dosis más altas que en otros tipos de EVW.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Wilate en niños menores de 6 años.

Prevención de la hemorragia en caso de cirugía o trauma grave:

Para la prevención de hemorragias en caso de cirugía, Wilate debe administrarse 1-2 horas antes de comenzar el procedimiento quirúrgico. Deben alcanzarse niveles de FVW:RCo de ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) y niveles de FVIII:C de ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Debe administrarse de nuevo una dosis adecuada cada 12 a 24 horas de tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, así como de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para que revelen los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C, que pueden aumentar el riesgo de eventos tromبóticos, en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. En caso de observarse niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C, hay que considerar la reducción de las dosis y/o prolongar el intervalo de administración o el uso de un producto de FVW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Profilaxis:

Para una profilaxis contra las hemorragias a largo plazo en pacientes con EVW, deben administrarse dosis de 20-40 UI/kg de peso corporal 2 o 3 veces por semana. En algunos casos, como en los pacientes con sangrado gastrointestinal, pueden requerir dosis más altas.

Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de FVIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas de FVIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos del FVIII.

La actividad del FVIII en el plasma se expresa en porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en UI (respecto a un Estándar Internacional del FVIII en el plasma).

Una UI de actividad de FVIII es equivalente a la cantidad de FVIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis requerida de FVIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de FVIII: C/kg de PC aumenta el nivel plasmático en un 1,5-2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

UI Requeridas = PC (kg) x aumento deseado del FVIII (%) (UI/dl) x 0,5 UI/kg

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben orientarse a lograr la eficacia clínica en cada caso individual. En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del plasma normal o en UI/dl) en el período correspondiente.

Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugías.

Pautas de tratamiento en hemorragias y cirugías

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de administración/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, como indica el dolor se resuelva o se consiga la cicatrización.
Hemartrosis más extensa hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 o 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragia amenazante para la vida	60-100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el peligro se resuelva.
Cirugía		
Menor incluyendo la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la cicatrización.

Mayor	80 – 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, después continuar la terapia al menos durante otros 7 días para mantener la actividad del FVIII del 30% al 60% (UI/dl).
-------	---	--

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de Wilate/kg de PC en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más elevadas.

Perfusión continua:

Antes de una intervención quirúrgica, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento. La velocidad inicial de perfusión se puede calcular de la siguiente manera:

Velocidad de perfusión (UI/kg/h) = aclaramiento (mL/kg/h) x nivel deseado en el estado estacionario (UI/mL)

Después de las primeras 24 horas de perfusión continua, el aclaramiento se debe calcular de nuevo todos los días, utilizando la ecuación del estado estacionario con el nivel medido y la velocidad de perfusión conocida.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de FVIII: C para poder orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante pruebas de coagulación (FVIII: C). Puede variar la respuesta individual de los pacientes al tratamiento con FVIII, logrando diferentes vidas medias y recuperaciones.

La velocidad de la inyección o perfusión no debe exceder de 2-3 ml por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191191673
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191191673

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

De la misma manera, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de



Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10 REMSIMA 100MG

Expediente : 20068285
Radicado : 20191186412 / 20191189692 / 20191197321
Fecha : 08/10/2019
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:
Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en adultos

Remsima está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerosa en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Las infusiones de infliximab han estado asociadas a reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, el médico debe estar preparado para hacer frente a un shock anafiláctico debido a una reacción de hipersensibilidad. El infliximab no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas.

- Dado que el infliximab neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) existe la posibilidad de que el infliximab altera las respuestas inmunológicas normales. Se han comunicado infecciones serias, incluyendo sepsis y otras infecciones fatales en pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Muchas de las infecciones observadas en el caso del infliximab han ocurrido en pacientes que recibían al mismo tiempo un tratamiento inmunosupresor, el cual añadido a la enfermedad de Crohn o a la artritis reumatoide, podría predisponerlos para la infección. Se deben tomar precauciones en los pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre el infliximab. Aquellos que desarrollen una nueva infección deberán ser vigilados cuidadosamente y discontinuar el tratamiento con infliximab.
- Los pacientes crónicamente inmunosuprimidos son, igualmente, más susceptibles al desarrollo de neoplasias. Se desconoce el impacto del infliximab sobre el desarrollo de neoplasias secundarias.
- En los estudios realizados en la artritis reumatoide no se encontraron diferencias en lo que se refiere a eficacia y seguridad en los ancianos tratados con infliximab. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a las infecciones,

el infliximab se administrará con precaución.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes tratados con infliximab pueden desarrollar anticuerpos antiquméricos. En los estudios clínicos realizados con el infliximab, se encontró que los pacientes que habían desarrollado este tipo de anticuerpos eran más susceptibles a las reacciones adversas producidas por el fármaco. Los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos inmunosupresores como la azatrioprina, 6-mercaptopurina o corticosteroides responden con menor frecuencia a los efectos de los anticuerpos antiquméricos. Los estudios a largo plazo con el infliximab permitirán dilucidar si estos anticuerpos antiquméricos interfieren con la actividad biológica y terapéutica del fármaco.
- El infliximab está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el infliximab puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF, la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embriónica, ni mostró efectos teratogénicos.
- Se desconoce si el infliximab se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco.
- No hay información acerca de la respuesta inmune a las vacunas en los pacientes tratados con infliximab. Como en el caso de otros inmunosupresores, no se deben administrar vacunas vivas en los pacientes tratados con infliximab.
- Se desconoce la seguridad y eficacia del infliximab en los niños

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión entre ellas reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de infliximab.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con infliximab.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio con infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con infliximab.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF. Entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAME biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las



respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab.

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardiaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias. Como neoplasias raras. Normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Remsima se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 en 10 personas)

- Dolor de estómago, sentirse enfermo
- Infecciones virales tales como herpes o gripe
- Infecciones respiratorias superiores tales como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efectos secundarios debido a una infusión
- Dolor.

Efectos secundarios comunes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Cambios en cómo trabaja su hígado, aumento en las enzimas del hígado (mostradas en las pruebas de sangre)
- Infecciones de pulmones o pecho tales como bronquitis o neumonía
- Respiración dificultosa o dolorosa, dolor de pecho
- Sangramiento en el estómago o intestino, diarrea, indigestión, acidez estomacal, estreñimiento
- Erupción tipo Nettle (ronchas), erupción comezón cutánea o piel seca
- Problemas de balance o sentirse mareado
- Fiebre, sudoración aumentada
- Problemas de circulación tales como presión baja o elevada
- Moretones, vaporones o hemorragia nasal, piel caliente, roja (enrojecimiento)
- Sentirse cansado o débil
- Infecciones bacterianas tales como envenenamiento de la sangre, abscesos o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre tales como anemia o bajo conteo de glóbulos blancos
- Ganglios linfáticos hinchados
- Depresión, problemas de sueño
- Problemas de la vista, incluyendo ojos rojos e infecciones
- Latidos del corazón rápidos (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección en el tracto urinario
- Psoriasis, problemas de piel tales como eczema y pérdida de cabello
- Reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, una acumulación de líquido debajo de la piel causando inflamación
- Sensación de adormecimiento o tener una sensación de cosquilleo.

Efectos secundarios no comunes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Falta de suministro de sangre, hinchazón de una vena
- Problemas de piel tales como ampollas, verrugas, coloración de la piel anormal o pigmentación, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas severas (ej. anafilaxis), un trastorno en el sistema inmune llamado lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Heridas que toman más tiempo para sanar
- Hinchazón del hígado (hepatitis) o daños de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas de la vista incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados
- Insuficiencia cardíaca nueva o empeorada, pulso lento
- Desmayos
- Convulsiones, problemas nerviosos
- Un orificio en el intestino o la obstrucción del intestino, dolor de estómago o calambres
- Hinchazón del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones fúngicas tales como infección de levadura
- Problemas de pulmón (tal como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infección de riñones
- Conteo de plaquetas bajo, muchos glóbulos blancos
- Infecciones de la vagina.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 en 1,000 personas)

- Un tipo de cáncer de la sangre (linfoma)
- Su sangre no suministra suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación tal como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis)
- Infecciones debido a un debilitamiento del sistema inmune
- Infección de Hepatitis B, cuando usted ha tenido hepatitis B en el pasado
- Hinchazón o crecimiento de tejido anormal
- Hinchazón de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos inmunes que pueden afectar los pulmones, nódulos en la piel y linfáticos (tal como sarcoidosis)
- Pérdida de interés o emoción
- Problemas serios en la piel tales como necrólisis epidermal tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de piel tal como forúnculos
- Trastornos del sistema nervioso serios tales como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón serios (tal como enfermedad de pulmón intersticial).

Otros efectos secundarios (la frecuencia es desconocida)

- Cáncer en niños y en adultos
- Un cáncer de la sangre raro que afecta la mayoría de las personas jóvenes (linfoma de células T hepatoesplénica)
- Falla del hígado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide



Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191197321
- Tarjeta de Alerta para el paciente allegado mediante radicado No. 20191197321
- Ficha Técnica del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 20191197321

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad y plan de gestión de riesgo-PGR, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.11 SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702
Radicado : 2017055175 / 20181089633 / 20191201083
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones: El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El suero antiofídico debe ser aplicado bajo supervisión médica constante y mediante infusión intravenosa.
- Usar solamente cuando se verifica que el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente venenosa y que inyectó veneno.
- Conserve el suero a temperaturas entre 2 y 8 °C, sin congelar.
- NO está indicado para accidentes ofídicos provocados por serpientes del género Micrurus ni serpientes del género Pelamis.
- El contenido debe ser límpido y transparente.
- Agítese antes de su uso.
- Una vez abierto el vial debe ser usado inmediatamente.
- NO usar después de la fecha de vencimiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas:

El suero antiofídico polivalente, por ser de origen heterólogo (suero equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas:

a. Reacciones tempranas

Son de frecuencia variable y pueden ocurrir durante la infusión del suero antiofídico o en las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como mecanismo anafiláctico o anafilactoide; pueden ser graves y requerir cuidado médico.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como prevención, debe solicitarse información al paciente en cuanto a antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico). Si la respuesta del paciente es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides.

Las reacciones adversas tempranas tienen grados variables de severidad, incluyendo rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, edema angioneurítico, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío, tos, disnea, broncoespasmo, ronquidos, crisis asmáticas e hipotensión, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica constante y preferiblemente intrahospitalaria.

En el caso de urticaria generalizada, crisis asmática, edema de glotis y choque, debe administrarse adrenalina a criterio médico; ante crisis asmáticas, se recomienda el uso de broncodilatadores inhalados o aminofilina parenteral. Una vez estabilizado el paciente del cuadro de hipersensibilidad se debe reinstaurar la seroterapia.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren de 4 a 25 días posteriores a la administración del suero. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgia, linfadenopatía, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromisos neurológicos y renales. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y es tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antiofídico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Para el tratamiento del envenenamiento en adultos o niños se emplea la misma cantidad de suero antiofídico, acorde con la sintomatología y clasificación del accidente, diluyendo el producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

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. 2018038515 con el fin de:

Que se actualice la norma farmacológica para el producto Suero Antiofídico Polivalente de conformidad con la información declarada en los artes (caja, etiqueta e inserto) para incluir el género “Lachesis”

Se modifique la forma farmacéutica para el producto denominado Suero Antiofídico Polivalente, de tal manera que se cambie de “solución inyectable” a “solución parenteral de pequeño volumen”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 CONSULTA EQUIVALENCIA EN FORMAS FARMACÉUTICAS

Radicado : 20191191334
Interesado : Abbott Laboratories

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas Polvos para suspensión y Gránulos para suspensión, esto teniendo en cuenta que ambos son reconstituídos para ser finalmente administrados en suspensión oral. Lo anterior basado en el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2018 numeral 3.3.7, en el cual se indica que formas farmacéuticas en las cuales no se modifique la liberación del producto y que sus concentraciones sean iguales, son equivalentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las inclusiones en el manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas Polvos para suspensión y Gránulos para suspensión administradas en suspensión oral son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del fármaco del o los principios activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas.

3.7.2 BETULINA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto para establecer si el producto de la referencia se trata de un medicamento o es un producto fitoterapéutico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que este producto debe ser clasificado como un fitoterapéutico.

3.7.3 ABCERTIN®

Expediente : 20118253
Radicado : 20191158906 / 20191152315 / 20191209500
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En el evento que el INVIMA considere que las anteriores observaciones generen una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa, y de acuerdo con el artículo 26 del Acuerdo 7 de 2017 del Consejo Directivo del INVIMA se solicita realizar una revisión de la información técnico-científica aquí aportada, y de considerarlo procedente se solicite a la Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica de la Comisión Revisora del INVIMA una nueva revisión de la evaluación farmacológica aprobada a través de las Actas 8 y 12 de 2018.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- En caso que no exista una nueva revisión de la información de evaluación farmacológica del producto ABCERTIN® con principio activo Imiglucerasa, se solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que en la fase de Evaluación Farmacéutica y Legal, se tengan en cuenta los argumentos aquí expuestos, y en el evento que se considere que existe una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa exista un pronunciamiento al respecto sobre la autorización del Registro Sanitario.
- De acuerdo con los argumentos expuestos, en los que se aclaró que es indispensable hacer una diferencia de los productos con sustancia activa Imiglucerasa en su denominación, se solicita, en caso que el registro sanitario del medicamento Abcertin® se conceda, que se realice una distinción en la norma farmacológica en la denominación de la sustancia activa al ser las dos sustancias diferentes en el perfil de glicosilación, contenido de β -glucocerebrosidasa humana, la oxidación y otros parámetros. Para ello se sugiere la utilización de un prefijo (generalmente letra griega) que permita claramente identificar su origen y con ello un seguimiento farmacológico.

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

3.7.4 INDICACIONES SOPORTADAS EN OBJETIVOS SECUNDARIOS (SECONDARY OUTCOMES)

Radicado : 20191210558
Interesado : MD Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los criterios y requerimientos para la aprobación de indicaciones soportadas en objetivos secundarios (secondary outcomes) de los estudios clínicos allegados en un trámite. Adicionalmente se conceptue sobre:

- Se puede presentar una solicitud donde se incluya la indicación principal y la soportada en objetivos secundarios.
- Cuáles son los criterios puntuales que son considerados para aprobar las indicaciones soportadas en los objetivos secundarios del estudio clínico presentado (secondary outcomes), de existir cuales son.
- Es necesario indicar de manera expresa en la solicitud del trámite el interés en que sea evaluado el objetivo secundario del estudio clínico adicional al objetivo principal.
- Como se debe presentar el formulario para la solicitud de indicaciones para este caso.

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

3.7.5 “ESFUERZO CONSIDERABLE”, NO DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA QUE SE SOLICITA PROTECCIÓN Y EVALUACIÓN DE SIMILITUD DE MOLÉCULAS

Radicado : 20191216078
Interesado : Fundación Ifarma

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

La evaluación del “esfuerzo considerable”:

- Cuál es la definición legal del concepto de “esfuerzo considerable”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la obtención de la información no divulgada ha significado un “esfuerzo considerable”
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un “esfuerzo considerable”

La evaluación de la no divulgación de la información sobre la que se solicita la protección:

- Cuál es la definición legal del concepto de “información no divulgada”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la información sobre la que se solicita protección no ha sido divulgada.
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que la información sobre la que se está solicitando protección no ha sido divulgada.

La evaluación de similitud de las moléculas:

- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de la similitud entre la molécula sobre la que se está pidiendo la protección y las previamente protegidas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.6 BENDAMUSTINA

Radicado : 20191219021
Interesado : Persona natural

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 para el principio activo Bendamustina polvo para reconstituir a solución para infusión 2.5mg/1mL avala la forma farmacéutica solución inyectable para el mismo principio activo en la misma concentración.

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

3.7.7 GAMO ®

Expediente: 20038763
Radicado: 2017030103 / 20181162790

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:
Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene 20mg de s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con película

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la solicitud del titular del registro sanitario, allegada mediante alcance No. 20181162790 del 14/08/2018, donde expresa que se autorice el cambio de la denominación genérica del principio activo s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol a levopantoprazol, teniendo en cuenta la información farmacológica allegada y la utilidad y ventaja terapéutica de dicha sal.

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

3.7.8 TERIPARATIDE

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre si los productos con principio activo teriparatide (en Colombia) tienen dentro de sus precauciones y advertencias: convulsiones debido a hipocalcemia.

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

3.7.9 CEMIPIMAB

Radicado : 20191208501
Interesado : Asociación Colombiana de Especialistas en Dermatología Oncológica ACDOC

Solicitud: El interesado señala a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora que existe una necesidad terapéutica insatisfecha para pacientes con estadios avanzados de la enfermedad carcinoma escamocelular de piel (CEC) localmente avanzado o metastásico. El interesado menciona que recientemente por la FDA y la EMA se ha aprobado Cemiplimab, un medicamento para el tratamiento de pacientes con CEC localmente avanzado y metastásico.

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

3.7.10 MEPSEVIL (VESTRONIDASA ALFA) 10 MG/5ML, INYECCION PARA INFUSION (AUDIENCIA)

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191124378
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de exponer argumentos médico-científicos que justifiquen la aprobación del estudio de la evaluación farmacológica de Mepsevil.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre 9 de 2019 al interesado Ultragenyx Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Mepsevil (Vestronidasa Alfa) 10 mg/5ml, Inyección para infusión.

3.7.11 ABEMACICLIB (VERZENIO) (AUDIENCIA)

Radicado : 20191150938
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de presentar argumentos que han permitido la aprobación de este medicamento por parte de las diferentes autoridades sanitarias de referencia, y describir por que los resultados de Sobrevida Global y Sobrevida Libre de progresión presentados ante la comisión Revisora son concluyentes para determinar un balance riesgo - beneficio favorable de Abemaciclib.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre 9 de 2019 al interesado Eli Lilly Interamerica, Inc. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Abemaciclib (Verzenio).

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 HYQVIA 100 MG/ML

Expediente : 20091369
Radicado : 20191049155
Interesado : Takeda S.A. y Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia variable común.
- inmunodeficiencia combinada grave.

Déficits de las subclases de iga con infecciones recurrentes.
Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de iga cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la iga.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etáreo, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto Hyqvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

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

3.8.2 DOLEX FORTE NF

Expediente : 20071759

Radicado : 20191070052 / 20191091561

Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Acetaminofén y 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.4.1.6., en el ítem de dosificación en cuanto a la pertinencia de las siguientes frases:

- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
- Si los síntomas persisten o no mejoran, el profesional de la salud autorizado, podrá recomendar 2 tabletas por toma, sin exceder 6 tabletas al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1., en cuanto a la dosificación, de la siguiente manera:

Nueva dosificación / grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 tableta (Acetaminofén/paracetamol 500 mg y cafeína 65 mg) cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas (3000 mg de Acetaminofén/390 mg de Cafeína) al día.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si los síntomas persisten con el esquema propuesto (1 tableta por toma), consulte su médico, quien podrá hacer los ajustes pertinentes sin exceder la administración de 6 tabletas por día.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

3.8.3 TOXINA BOTULINICA TIPO A

Radicado : 20191152626

Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de las indicaciones aprobadas para el principio activo Toxina Botulínica, teniendo en cuenta la siguiente información:

Actualmente, se encuentran aprobados los siguientes productos que contienen Toxina Botulínica, sin tener aprobadas indicaciones para el uso proctológico “espasmo anal”:

1. SIAX® (Toxina Botulínica tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall)
2. BOTOX® BTX-A® 50 (Toxina Botulínica tipo A)
3. BOTOX® 200 U (Toxina Botulínica tipo A)
4. MAGNION® 100 U
5. MAGNION® 200 U

Así mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobó mediante concepto emitido en Acta No. 03 de 2013 en el numeral 3.1.3.24 la siguiente información para el principio activo Toxina Botulínica tipo A respecto al uso proctológico: Proctología: fisura anal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la única indicación proctológica aprobada para la Toxina Botulínica tipo A es fisura anal.

3.8.4 OGIVRI®

Expediente : 20142329

Radicado : 20181051303

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:

Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aclarar si para el producto OGIVRI® procede la contraindicación “- *Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación: L-histidina, L-histidina Clorhidrato, Trehalosa dihidrato, Polisorbato 20*” . Toda vez que los excipientes: Trehalosa Dihidrato y Polisorbato 20 no hacen parte de la formulación.

- En caso de no ser procedente la citada contraindicación, emitir aclaración del concepto dado en el numeral 3.2.2.6 del Acta 14 de 2018, y recomendar el llamado a revisión de oficio para el producto en referencia, en cuanto ajustar etiquetado, insertos e IPP.

- Emitir concepto en relación al inserto y la IPP presentados mediante radicado No.20191008468 del 18/01/2019, los cuales difieren en redacción en los ítems de indicaciones y contraindicaciones a lo referente a Acta 14 de 2018. Para tal fin se anexa el inserto e IPP que reposa en el expediente.

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

3.8.5 LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO 5 mg + MONTELUKAST 10 mg.

Expediente : 20160675
Radicado : 20191209715
Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a montelukast 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.1.5.1., en el ítem de forma farmacéutica, ya que el acta cita lo siguiente: “Forma farmacéutica: Cápsula blanda” siendo lo correcto “Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda con forma de dosificación unigel”, teniendo en cuenta la composición aprobada del producto: cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a montelukast 10 mg en el interior de la cápsula.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que la forma farmacéutica corresponde a cápsula blanda conforme a lo conceptuado en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.5.1.

3.8.6. KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL

Expediente : 20058197
Radicado : 20181132848 / 20181242961 / 20191102002
Interesado : Productos Roche S.A.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, respecto a las contraindicaciones y el inserto.

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

**3.8.7 VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 20191220780
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 numeral 3.1.2.9 y el Acta No. 19 de 2018 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB, respecto a:

- Referenciar todos los ítems solicitados, además de las indicaciones -Posología, Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas- en el Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.2.1, teniendo en cuenta que ésta acta corresponde al último concepto luego de que fuera revisada la respuesta de auto.

- Aclarar que el inserto y declaración sucinta versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017, que corresponden a la versión final de la información de seguridad del producto, son los allegados en la respuesta de auto, que corresponden a los radicados: 20181035045 y 20181035055, y no los radicados que se referencian en dicha acta.

- Incluir el texto de advertencias y precauciones en el concepto del Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.9, puesto que este ítem fue omitido:

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato- transaminasa [ASATJ] y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NC1).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total N 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT N 2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión

Acta No. 17 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(presión arterial sistólica 150 mm Hg o presión arterial diastólica $\geq$ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPWSLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial / neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.



Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos tromboticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (EGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación en otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A 4, la GPP o la BCRP.

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

3.8.8

REVOLADE TABLETAS 25 mg
REVOLADE TABLETAS 50 mg

Expediente

: 20019167 / 20019264

Radicado

: 20191223272

Interesado

: Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Eltrombopag

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 04 de 2018 numeral 3.1.2.1 en el sentido de incluir la frase "previamente tratada" a la indicación TPI del producto, de acuerdo a antecedentes remitidos por el interesado.

INDICACIÓN APROBADA EN Acta No. 04 de 2018 numeral 3.1.2.1	INDICACIÓN SOLICITADA EN ESTA ACLARACIÓN
Nuevas indicaciones: Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia. Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de: • permitir el inicio del tratamiento con interferón; • optimizar el tratamiento con interferón. Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor	Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia. Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de: • permitir el inicio del tratamiento con interferón; • optimizar el tratamiento con interferón. Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor

Así mismo, el interesado allega inserto y declaración sucinta, en donde se puede evidenciar que la única información modificada sería la inclusión de la frase " previamente tratada" en la indicación en TPI.

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

3.8.9 **ENDOMETRIN 100MG TABLETAS VAGINALES**

Expediente : 20122364
Radicado : 20191110667
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del acta 16 de 2019, numeral 3.4.1.1 en el sentido de indicar si el inserto y la información para prescribir deben ser ajustados ajustados a lo aprobado en dicho concepto o si estos documentos se consideran aprobados.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.4.1.1 en el sentido de ratificar que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobado en dicho concepto (numeral 3.4.1.1.).

3.8.10 ZERBAXA® 1g / 0,5g

Expediente : 20104180
Radicado : 20191144507
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del acta 16 de 2019, numeral 3.4.1.2 en el sentido de indicar si el inserto y la información para prescribir deben ser ajustados ajustados a lo aprobado en dicho concepto o si estos documentos se consideran aprobados.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2 en el sentido de ratificar que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de incluir en el ítem de advertencias el siguiente texto:

Con el fin de contribuir a mejorar su uso, la selección de antibióticos para infecciones adquiridas en el hospital debe estar orientada por el conocimiento de los niveles de sensibilidad y resistencia documentados en cada institución y optar por los de mayor trayectoria de uso.

3.8.11 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20191146653
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del acta 16 de 2019, numeral 3.4.2.7 en el sentido de indicar si el inserto y la información para prescribir deben ser ajustados ajustados a lo aprobado en dicho concepto o si estos documentos se consideran aprobados.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7 en el sentido de ratificar que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto a la indicación aprobada en dicho numeral (3.4.2.7).

3.9 NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.9.1 BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 mg / 1 mL

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Expediente : 20168497
Radicado : 20191162681
Fecha : 23/08/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 200mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:
Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:
Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
 - Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:
Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	

Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión o inyección*	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la Infusión o inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o inyección en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas.

Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo Benlysta y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo Benlysta y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo Benlysta y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los



pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la discontinuación del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de Benlysta se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar Benlysta después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer.

Benlysta puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando de inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel este sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de Benlysta vía intravenosa a Benlysta vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681
- Información para prescribir GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681

Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad y plan de gestión de riesgo-PGR, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del día 20 de Diciembre de 2019, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB